



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

FIBROSE QUÍSTICA E SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Cristiana Ribeiro de Melo Monteiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

FIBROSE QUÍSTICA E SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Cristiana Ribeiro de Melo Monteiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro

Setembro de 2016

“A simplicidade é o último grau da sofisticação.”

— Leonardo da Vinci

Agradecimentos

Começo por agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Cunha Monteiro, por ter aceite orientar este trabalho e por toda a ajuda, disponibilidade e conhecimentos transmitidos ao longo destes meses.

Aos meus pais, por me aconselharem e incentivarem e por permitirem que esta caminhada fosse possível.

À minha irmã, por toda a cumplicidade e amizade. Por me acompanhar e ajudar sempre que preciso.

Aos meus avós por todo o carinho e ensinamentos que me transmitiram ao longo destes anos.

Resumo

A Fibrose Quística (FQ) é a doença genética com transmissão autossômica recessiva mais comum na população caucasiana onde afeta 1 em cada 2000 indivíduos. Esta afeta vários órgãos incluindo o pâncreas, as glândulas sudoríparas, o fígado, o sistema reprodutor, o sistema gastrointestinal e o sistema respiratório. O tecido mais afetado é o epitélio pulmonar onde ocorrem infecções crônicas. Estes pacientes apresentam secreções desidratadas e muito viscosas o que leva a uma acumulação de muco nas vias aéreas e consequente obstrução e infecção. Inicialmente, a terapêutica consistia em combater os sintomas. Atualmente, novos agentes terapêuticos que se dirigem a corrigir o gene ou a proteína estão a ser desenvolvidos. Com os avanços na compreensão da doença e as novas terapêuticas, a FQ passou de uma doença que causa a morte ainda numa idade infantil, para uma patologia cuja esperança média de vida ronda os 40 anos de idade.

Os pacientes com FQ necessitam de uma abordagem multidisciplinar por parte de uma equipa médica. Esta permite abrandar a progressão da doença e promover melhorias significativas na qualidade de vida dos doentes. Desta equipa deve fazer parte um médico dentista.

Devido à grande propensão para infeções, estes pacientes devem manter uma boa Saúde Oral para evitar complicações. O médico dentista deve adotar uma abordagem correta a estes pacientes e deve conhecer os efeitos que esta doença pode ter na cavidade oral. Deve, igualmente, conhecer a terapêutica prescrita e ter presente os efeitos secundários que esta pode gerar e as interações farmacológicas.

Palavras-chave: Fibrose Quística, saúde oral, manifestações orais, terapêutica

Abstract

Cystic Fibrosis is the most common autosomal recessive genetic disorder among the caucasian population and it affects 1 in 2000 people. This disease affects many organs, including the pancreas, the sweat glands, the liver, the respiratory system, the gastrointestinal system and the reproductive system. The pulmonary epithelium is the most affected by chronic infections. These patients have really viscous and dehydrated secretions which results in obstruction and infection of the airways. Initially, the treatment consisted in fighting the symptoms. Nowadays, new agents targeting the gene and the protein are being developed. With the comprehension of the disorder and the new therapeutic options, cystic fibrosis went from being a disease that causes early death in children to a disorder with a life expectancy of almost 40 years.

A multi-professional medical team is needed and allows to slowdown the pathology progression and to improve the patient's quality of life. A dentist must be part of this team.

Due to a big tendency to infections, these patients must keep a good oral health to avoid complications. The dentist must have a correct approach and the knowledge about the effects of this disorder in the oral cavity. It is also essential to know the medication prescribed to the patients and be awarded of the possible secondary effects and interferences with others drugs.

Key-words: Cystic Fibrosis, oral health, oral manifestations, therapeutics

Índice

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. FIBROSE QUÍSTICA	17
1.1. O Gene e a Proteína CFTR.....	17
1.2. Patogénese.....	20
1.3. Fenótipo e História Natural	21
1.3.1. Glândulas Sudoríparas	22
1.3.2. Aparelho Respiratório.....	23
1.3.3. Aparelho Gastrointestinal	25
1.3.4. Aparelho Reprodutor	27
1.4. Genética.....	28
1.4.1. Mutações no polipéptido CFTR	28
1.4.2. Correlações genótipo-fenótipo na Fibrose Quística	30
1.4.3. O Gene da Fibrose Quística nas Populações	31
1.4.4. Risco hereditário.....	32
1.5. Epidemiologia	33
1.6. Diagnóstico.....	34
1.6.1. Teste de Diagnóstico Molecular	36
1.6.2. Rastreio da População	37
1.6.3. Rastreio e Diagnóstico Genético Pré-natal	37
1.6.4. Rastreio e Diagnóstico Neonatal	38
1.7. Tratamento e Terapêutica.....	39
1.7.1. Novos agentes terapêuticos: Modeladores da proteína CFTR.....	41
1.7.1.1. Agentes Potenciadores	42
1.7.1.2. Agentes Corretores	43
1.7.1.3. Agentes Indutores da Leitura de Codão STOP Prematuro.....	44
1.7.2. Perspectivas Terapêuticas.....	44
1.8. Prognóstico.....	46
2. CORRELAÇÃO COM A SAÚDE ORAL.....	47
2.1. Manifestações a nível da cavidade oral.....	47
2.1.1. Manifestações da doença	47
2.1.1.1. Hipomineralização do esmalte	47

2.1.1.2. Saliva e Glândulas Salivares	52
2.1.1.3. Maloclusão	54
2.1.2. Manifestações derivadas da medicação	54
2.1.2.1. Cárie Dentária	54
2.1.2.2. Alterações na coloração dentária.....	57
2.1.2.3. Xerostomia	58
2.1.2.4. Candidíase Oral	58
2.2. Cuidados com Higiene Oral	59
2.2.1. Cuidados por parte do doente	59
2.2.2. Consultas de Controlo	59
2.3. Abordagem do Médico Dentista	60
III. CONCLUSÃO.....	63
IV. BIBLIOGRAFIA	65

Índice de Figuras

Figura 1 - Posição do gene CFTR no braço longo do cromossoma 7. Retirada e adaptada de: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR#location [consultado em 15 de Agosto, 2016].....	17
Figura 2 - Representação do mecanismo que regula a abertura e o encerramento do canal CFTR. Retirada e adaptada de: artigo " <i>Precise treatment of cystic fibrosis – current treatments and perspectives for using CRISPR</i> " (Colemeadow et al., 2016)	18
Figura 3 - Representação de uma célula epitelial das vias aéreas. Do lado esquerdo, está representada a proteína CFTR (azul) funcional. Do lado direito, a proteína CFTR numa situação de Fibrose Quística em que não permite a passagem dos iões Cl ⁻ . Retirada e adaptada de: artigo " <i>Dental treatment for people with cystic fibrosis</i> " (Harrington et al., 2016)	19
Figura 4 - Dedos em baqueta de tambor. Retirada e adaptada de: http://www.mdsaude.com/2009/07/cirroze-hepatica.html [consultado em 23 de Setembro, 2016]	22
Figura 5 - Classes de Mutação CFTR. Retirada e adaptada de: livro " <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> " (Kasper et al., 2015)	29
Figura 6 - Esquema de transmissão autossômica recessiva. Retirada e adaptada de: http://www.daviddarling.info/encyclopedia/A/autosomal_recessive.html [consultado em 23 de Setembro, 2016]	32
Figura 7 - Amniocentese. Retirada e adaptada de: http://www.gestacaobebe.com.br/amniocentese-preco-do-exame/ [consultado em 23 de setembro, 2016]	37
Figura 8 - Punção no calcanhar para rastreio neonatal de várias condições incluindo a Fibrose Quística. Retirada e adaptada de: http://wtax.com/news/101101-lawmakers-urged-to-add-ald-to-newborn-screenings/ [consultado em 23 de setembro, 2016]	38

- Figura 9 - Ivacaftor, composto que potencia a abertura dos canais CFTR e estimula o transporte iônico. Retirada e adaptada de: <http://cysticfibrosisnewstoday.com/kalydeco-ivacaftor/http> [consultado em 23 de setembro, 2016] 42
- Figura 10 - lumacaftor/ivacaftor, composto combinado para tratamento de pacientes homozigóticos para a mutação F508del. Retirada e adaptada de: <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/orkambi-lumacaftor-ivacaftor-cystic-fibrosis/orkambi-lumacaftor-ivacaftor-cystic-fibrosis1.html> [consultado em 23 de setembro, 2016] 43
- Figura 11 - Modelo explicativo do papel do CFTR na regulação do pH por ameloblastos de terminação rugosa. Retirada e adaptada de: artigo " *The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in maturation stage ameloblasts, odontoblasts and bone cells*" (Bronckers et al., 2010) 49
- Figura 12 - Lesões de hipomineralização no esmalte. Retirada e adaptada de: <http://www.styleitaliano.org/infiltration-ultraconservative-management-of-hypomineralization> [consultado em 23 de setembro, 2016] 51
- Figura 13 - Coloração provocada por tratamento com tetraciclina. Retirada e adaptada de: livro "*Pediatric Dentistry: A Clinical Approach*" (Koch & Poulsen, 2009) 57
- Figura 14 - Candidíase Pseudomembranosa. Retirada e adaptada de: <https://hivoralpath.wordpress.com/mixed-erythematous-and-pseudomembranous-candidiasis/> [consultado em 25 de setembro, 2016] 58

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de FQ. Retirada e adaptada de: artigo " <i>Cystic Fibrosis A Review of Associated Phenotypes , Use of Molecular Diagnostic Approaches , Genetic Characteristics , Progress , and Dilemmas</i> " (Brennan & Schrijver, 2016)	34
---	----

Lista de Abreviaturas

ABC - *ATP-binding cassette*

Ae2 - *anion exchanger-2*

AINÉ - anti-inflamatório não esteróide

AMP - adenosina monofosfato

ATP - adenosina trifosfato

ATPase - adenosinatrifosfatase

Car2 - anidrase carbonica tipo 2

Car6 - anidrase carbonica tipo 6

CBAVD - ausência bilateral congênita dos canais deferentes

CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

Cl⁻ - íão de cloro

CO₂ - dióxido de carbono

DDE - defeitos de desenvolvimento do esmalte

DNA - ácido desoxirribonucleico

DNase - desoxirribonuclease

ENaC - *epithelial sodium channel*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FDI - *Federation Dentaire Internationale*

FQ - Fibrose Quística

H⁺ - íão de hidrogénio

HCO₃⁻ - íão de bicarbonato

IRT - imunotripsina reactiva

K⁺ - ião potássio

kDa - Kilodalton

Kb - Kilobase

KHCO₃ - bicarbonato de potássio

mmol/L - milimol por litro

mRNA - ácido ribonucleico mensageiro

MSD - *membrane-spanning domain*

Na⁺ - ião de sódio

NaCl - cloreto de sódio

NBD - *nucleotide binding domain*

NEH - permutador de sodio e hidrogénio

O₂ - oxigénio

PAP - proteína associada a pancreatite

PCL - camada de fluído periciliar

pH - potencial de hidrogénio

PKA - proteína kinase A

RNA - ácido ribonucleico

Slc26a - transportador iónico

SOID - síndrome de obstrução intestinal distal

VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo

I. INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística ou Mucoviscidose é uma doença genética autossómica recessiva que afecta principalmente crianças e adultos jovens de etnia caucasiana (Davis, 2006; Sanders & Fink, 2016).

Os primeiros relatos desta doença surgiram no Norte da Europa ainda na Idade Média e referem que as crianças, que quando beijadas tivessem um gosto salgado, estariam amaldiçoadas e morreriam cedo (Cabello, 2011). Esta doença está, de facto relacionada com uma morte precoce (Davis, 2006) e com concentrações de sódio e cloro no suor elevados, o que constitui o seu principal método de diagnóstico (Quinton, 2007).

Dorothy Anderson, em 1938, fez a primeira descrição formal desta patologia num artigo publicado nos Estados Unidos onde diferenciava a Fibrose Quística da doença celíaca.

Nos anos 40, foi observado que os ductos dos órgãos afetados, nesta doença, se encontravam obstruídos devido a secreções viscosas e espessas. Farber (1945) denominou esta doença de Mucoviscidose (Cabello, 2011).

Hoje em dia, sabe-se que a FQ resulta de uma disfunção de um canal de cloro localizado nas membranas apicais de células exócrinas, derivada de uma mutação a nível do gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (Brennan & Schrijver, 2016; Kasper et al., 2015). Esta disfunção resulta numa retenção de cloro no interior da célula, o que vai influenciar a absorção de sódio e água, tornando as secreções desidratadas e viscosas. Ocorre então uma acumulação de muco principalmente ao nível das vias aéreas que ficam obstruídas, criando-se um meio propenso a infeções bacterianas (Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard, & Thompson, 2016; Spielberg & Clancy, 2016).

Para além do aparelho respiratório, também ocorrem manifestações ao nível do aparelho gastrointestinal, aparelho reprodutor e glândulas sudoríparas (Nussbaum et al., 2016).

A evolução dos meios de diagnóstico genéticos e moleculares e a implementação de rastreios neonatais tem permitido detetar a doença num estado mais precoce e atuar logo sobre esta, retardando a sua evolução e melhorando o seu prognóstico (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016).

O tratamento para esta doença inicialmente consistia na eliminação dos seus sintomas através de substituição de enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos, medicação anti-inflamatória, broncodilatadores e administração crónica ou periódica de antibióticos orais ou por aerossol (Kasper et al., 2015). Contudo, as novas investigações centram-se em terapêuticas dirigidas à raiz da doença, ou seja, ao gene e à proteína mutada (Cutting, 2014; Egan, 2015).

Atualmente, não existe cura para a FQ. No entanto, os progressos em relação à doença têm sido notáveis. Com o diagnóstico precoce e a implementação de novas terapias, a esperança média de vida destes pacientes aumentou cerca de 10 anos nas últimas duas décadas e pensa-se que continuará a aumentar (Sanders & Fink, 2016).

A Fibrose Quística é uma doença multi-sistémica e, para tal, deve ser abordada por uma equipa médica multidisciplinar. Desta equipa deve fazer parte um Médico Dentista que deve conhecer a doença e as suas manifestações de forma a prestar uma abordagem correta e promover uma boa saúde oral (Peker, Mete, Gokdemir, Karadag, & Kargul, 2014).

A Saúde Oral é definida pela FDI (2016) como "multifacetada e inclui, mas não se limita à capacidade de falar, sorrir, cheirar, saborear, tocar, mastigar, engolir e de transmitir um sem número de emoções através de expressões faciais com confiança e sem dor nem desconforto bem como as doenças do complexo craniofacial".

Devido à grande susceptibilidade destes indivíduos para infeções, principalmente pulmonares, a manutenção de uma boa saúde oral torna-se um factor com elevada importância. O paciente deve estar ciente que uma boa higiene oral pode evitar infeções que se podem propagar para os pulmões (Chi, 2013; Peker et al., 2014).

Sabe-se que a FQ apresenta várias manifestações ao nível da cavidade oral. Estas podem ser derivadas diretamente da doença, como defeitos no esmalte (Bronckers et al., 2015), alterações na composição da saliva (Catalán et al., 2011; Gonçalves et al., 2013) e propensão para maloclusões (Koch & Poulsen, 2009), ou serem efeitos da medicação

feita por estes pacientes, como xerostomia (Harrington, Barry, & Barry, 2016), alterações na coloração dentária e predisposição por infecção fúngica (Spielberg & Clancy, 2016).

É então importante a intervenção do médico dentista para se assegurar uma boa saúde oral e consciencializar e motivar o paciente para a importância de manter uma correcta higiene oral (Teeters, Gurenlian, & Pickett, 2013). O médico dentista deve ter certos cuidados com a sua abordagem durante os tratamentos dentários destes pacientes de forma a adaptá-los às suas características clínicas (Nirmala & Dasaraju, 2016).

II. DESENVOLVIMENTO

1. FIBROSE QUÍSTICA

1.1. O Gene e a Proteína CFTR

O gene CFTR encontra-se na posição 7q31.2 (Nussbaum et al., 2016) ou seja, está presente no braço longo (q) do cromossoma 7 na posição 31.2 (Brennan & Schrijver, 2016). Apresenta cerca de 190 kb de ADN (Nussbaum et al., 2016) e a sua região codificadora é constituída por 27 exões (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016).

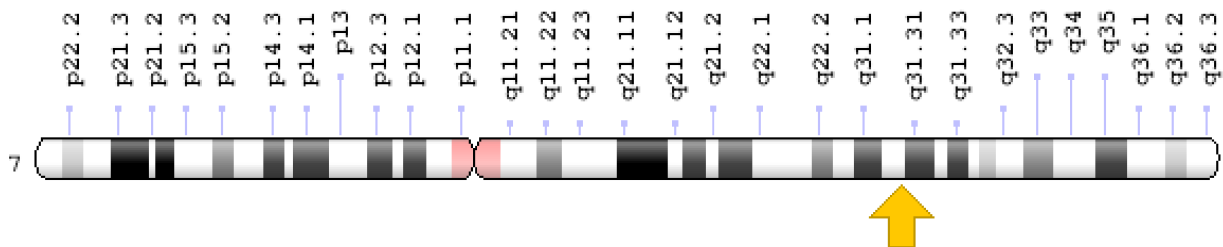


Figura 1- Posição do gene CFTR no braço longo do cromossoma 7. Retirada e adaptada de: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR#location> [consultado em 15 de Agosto, 2016]

O gene CFTR codifica uma proteína de membrana com cerca de 170 kDa (Nussbaum et al., 2016) constituída por aproximadamente 1480 aminoácidos (Kasper et al., 2015). A esta proteína foi atribuído o nome de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) (Nussbaum et al., 2016).

A proteína CFTR pertence à família dos transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016). Forma um canal de cloro que apresenta cinco domínios: dois domínios transmembranares (MSD), cada um com seis sequencias hidrofobicas; dois domínios de ligação de nucleótidos (NBD); e um domínio regulador com vários locais de fosforilação (Nussbaum et al., 2016).

O poro do canal de cloro é formado pelos doze segmentos transmembranares dos domínios *MSD* (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016). A abertura do canal é resultado da hidrólise da adenosina trifosfato (ATP) no domínio NBD e da

fosforilação do domínio regulador pela proteína kinase A (PKA) (Colemeadow et al., 2016; Nussbaum et al., 2016).

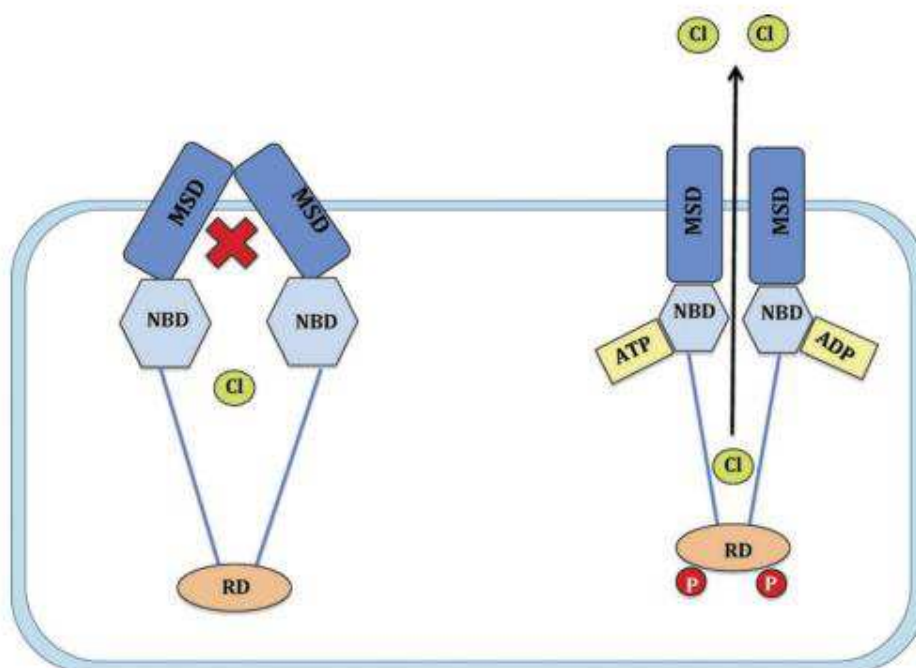


Figura 2 - Representação do mecanismo que regula a abertura e o encerramento do canal CFTR.

Retirada e adaptada de: artigo " *Precise treatment of cystic fibrosis – current treatments and perspectives for using CRISPR* " (Colemeadow et al., 2016)

A proteína CFTR apresenta um ciclo conformacional entre uma configuração aberta e fechada, controlando assim o fluxo dos eletrões. O fluxo iónico mediado por esta integrina não envolve transporte ativo contra o gradiente de concentração, porém utiliza a energia proveniente da hidrólise da ATP que regula a abertura do canal (Kasper et al., 2015). Esta permite o transporte passivo de cloro através das membranas plasmáticas e a direção do fluxo depende do potencial electroquímico.

Este canal de cloro não só apresenta um importante papel no transporte de cloro, como também atua indiretamente no transporte de sódio (Brennan & Schrijver, 2016) e na regulação de outros péptidos (Nussbaum et al., 2016).

A CFTR encontra-se nas membranas plasmáticas das células acinares e epiteliais e gere a quantidade e composição das secreções das glândulas exócrinas (Kasper et al., 2015). Numa célula com funcionamento normal, o canal CFTR permite a passagem de

iões Cl^- para o meio exterior da mesma. Esta proteína vai ter influência nos canais ENaC (*epithelial sodium channel*) fazendo ocorrer a passagem de Na^+ . O transporte de água através da membrana coincide com as concentrações iônicas e permite uma hidratação correta do muco secretado pela glândula (Harrington et al., 2016).

Quando ocorre uma disfunção no canal CFTR, como é o caso da Fibrose Quística, o transporte de Cloro para o exterior da célula é afetado. A acumulação de cloro e sódio no interior da célula origina a reabsorção de água, o que conduz a uma desidratação das secreções e acumulação de muco viscoso (Harrington et al., 2016).

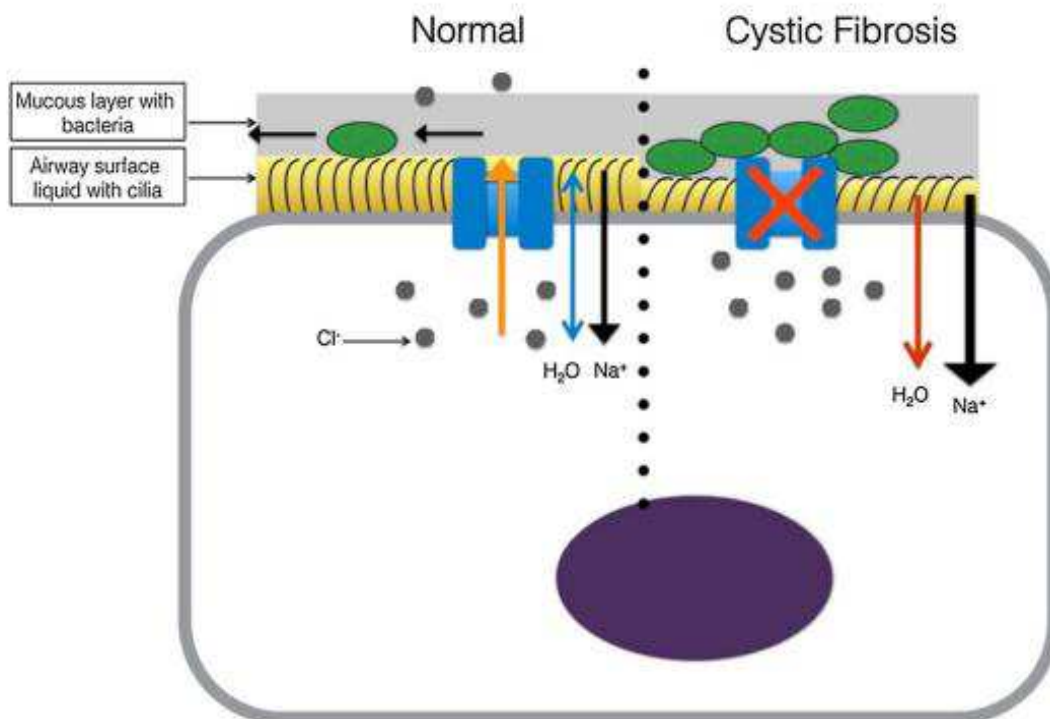


Figura 3- Representação de uma célula epitelial das vias aéreas. Do lado esquerdo, está representada a proteína CFTR (azul) funcional. Do lado direito, a proteína CFTR numa situação de Fibrose Quística em que não permite a passagem dos iões Cl^- . Retirada e adaptada de: artigo " *Dental treatment for people with cystic fibrosis*" (Harrington et al., 2016)

1.2. Patogénese

Esta doença pode ter como origem múltiplas causas como alelos modificados e mutações em genes que mimetizam os fenótipos da FQ, para além de fatores ambientais (Brennan & Schrijver, 2016).

A principal função da CFTR é manter as secreções nas vias aéreas e nos ductos dos órgãos exócrinos hidratadas. A doença está então relacionada com uma reduzida secreção de cloro e consequente hiperabsorção de sódio e água, o que origina uma fluidez anormal das secreções (Nussbaum et al., 2016; Spielberg & Clancy, 2016).

A disfunção desta proteína pode afectar diferentes órgãos, especialmente onde é possível observar secreção de muco como nas vias aéreas superiores e inferiores, sistema biliar, pâncreas, intestino, sistema reprodutor masculino e glândulas sudoríparas (Nussbaum et al., 2016). Ocorre, assim, um aumento da viscosidade das secreções causando inflamação que resulta em danos nos tecidos e destruição dos sistemas afetados (Brennan & Schrijver, 2016; Cutting, 2014).

Na mucosa respiratória, a proteína CFTR é necessária para que a camada de fluído periciliar (PCL) seja suficientemente espessa permitindo, deste modo, uma extensão ciliar normal e transporte mucociliar. Quando a CFTR não desempenha a sua função corretamente, as células apresentam uma PCL reduzida o que resulta no colapso ciliar e na falha motilidade e na limpeza do muco (Kasper et al., 2015).

A alteração da viscosidade das secreções juntamente com a diminuição da motilidade ciliar vão contribuir para a obstrução das vias aéreas e inibição da ação de péptidos antimicrobianos, gerando um meio que favorece o crescimento de organismos patogénicos e conduzindo a uma resposta inflamatória crónica e exagerada (Nussbaum et al., 2016; Spielberg & Clancy, 2016).

Esta reação inflamatória agressiva com libertação de proteases e oxidantes leva à remodelação das vias aéreas (Kasper et al., 2015). É causada pela colonização bacteriana crónica. Ciclos inflamatórios e infecciosos recorrentes podem colidir com a destruição tecidual, diminuição da quantidade de tecido pulmonar funcional e insuficiência respiratória (Nussbaum et al., 2016).

Noutras glândulas exócrinas onde o transporte mucoso é afetado (são exemplo os ductos pancreáticos, o canal biliar e o lúmen intestinal), ocorre um mecanismo patogénico semelhante (Kasper et al., 2015).

A perda da função deste canal de cloro no ducto pancreático vai diminuir a hidratação das secreções o que leva à retenção das enzimas exócrinas do pâncreas podendo, eventualmente, ocorrer fibrose deste órgão (Nussbaum et al., 2016).

Esta proteína regula a captação de sódio e cloro nos ductos das glândulas sudoríparas. Devido à perda da sua função, faz com que o cloro no ducto das glândulas sudoríparas não seja reabsorvido, uma vez que ocorre uma redução do gradiente electroquímico que normalmente permite que o sódio atravesse a membrana apical. Na ausência de proteínas CFTR funcionais, o suor apresenta um aumento da concentração de cloreto de sódio, o que constitui a base para o teste do suor no diagnóstico de Fibrose Quística (Nussbaum et al., 2016).

1.3. Fenótipo e História Natural

Os principais sinais e sintomas da Fibrose Quística são sabor salgado da pele (Quinton, 2007), problemas de crescimento e de ganho de massa corporal (Nussbaum et al., 2016), tosse produtiva, diminuição da resistência respiratória e dedos em baqueta de tambor (Nirmala & Dasaraju, 2016).

As manifestações surgem durante a infância, porém, cerca de 4% dos pacientes são diagnosticados apenas na idade adulta. Quando detetado na infância, 15 a 20% dos pacientes apresentam íleo meconial sendo que os restantes apresentam queixas crónicas relacionadas com o trato respiratório e/ou problemas de crescimento (Nussbaum et al., 2016).

Os problemas no crescimento apresentam causas multifactoriais, que são resultado de malnutrição por fraca absorção de nutrientes ao longo do tracto gastrointestinal e pelo aumento metabólico devido a infeções pulmonares recorrentes (Nussbaum et al., 2016).

A progressão da doença pulmonar é o principal determinante da morbilidade e mortalidade da patologia. A maioria dos doentes morre devido a falha respiratória e

falha ventricular direita graças à destruição do parenquima do pulmão e a uma resistência vascular pulmonar muito elevada (Nussbaum et al., 2016).

Mutações no CFTR têm vindo a ser relacionadas com um amplo espectro de doenças como azoospermia obstrutiva, pancreatite idiopática, bronquiectasias disseminadas, aspergilose broncopulmonar alérgica, doença sinopulmonar atípica e asma. Algumas destas patologias estão associadas a mutações em apenas um dos alelos do CFTR. A FQ ocorre somente se existir mutação em ambos os alelos (Nussbaum et al., 2016).



Figura 4 - Dedos em baqueta de tambor. Retirada e adaptada de:
<http://www.mdsaude.com/2009/07/cirrose-hepatica.html> [consultado em 23 de Setembro, 2016]

1.3.1. Glândulas Sudoríparas

Os efeitos da FQ nas glândulas sudoríparas têm sido usados para definir, diagnosticar e entender a doença. Estas glândulas são a fonte mais rica em canais de cloro CFTR e o órgão mais acessível afetado pela disfunção destas proteínas. Estas glândulas, em contraste com os restantes órgãos afectados na Fibrose Quística, não são alteradas por outras patologias associadas à obstrução dos ductos e inflamação (Gonska et al., 2009).

A formação do fluído excretado por estas glândulas compreende duas fases. Primeiramente, é secretado um fluído isotónico no lúmen da glândula e, à medida que este se vai acumulando, vai surgir uma pressão hidrostática que o forçará a sair pelo ducto da glândula até ao poro à superfície da pele. Durante o seu percurso pelos ducto distal, este fluído vai sofrer modificações na sua composição. No caso das glândulas sudoríparas e salivares, haverá uma reabsorção seletiva de sal, tornando o fluído final hipotónico em relação ao inicial e ao fluído extracelular que o originou (Quinton, 2007).

O defeito no CFTR resulta numa alteração do potencial bioelétrico nas glândulas sudoríparas que se torna cerca de 10 vezes mais negativo que em situações normais (Gonska et al., 2009).

Os indivíduos com Fibrose Quística apresentam suor mais "salgado". Tal facto deve-se à disfunção na reabsorção de sal durante a formação do fluido excretado pelas glândulas sudoríparas. O suor destes indivíduos é então rico em sódio e cloro que constitui um dos principais meios de diagnóstico desta patologia (Quinton, 2007). Como consequência pode causar desidratação, aumento do batimento cardíaco, cansaço, fraqueza, diminuição da pressão arterial, ataque cardíaco e, menos frequentemente, morte (Nirmala & Dasaraju, 2016).

1.3.2. Aparelho Respiratório

A doença pulmonar é a principal complicação associada à FQ, a sua progressão é a responsável por 85% da mortalidade associada a esta patologia que resulta de uma falha pulmonar e infeção (Nussbaum et al., 2016; Spielberg & Clancy, 2016).

A maioria dos doentes desenvolve opacificação dos seios e cerca de 30% apresenta pólipos nasais (Brennan & Schrijver, 2016).

A proteína CFTR é expressa nos pulmões a nível das glândulas submucosas das vias aéreas, mas também é encontrada nas células do seu epitélio pseudoestratificado. A sua disfunção resulta na dificuldade de desobstrução das vias aéreas (Kasper et al., 2015; Spielberg & Clancy, 2016).

As secreções pulmonares tornam-se abundantes, viscosas e aderentes (Kasper et al., 2015), conduzindo para uma obstrução progressiva das vias aéreas com infeções crónicas por colonização bacteriana e inflamação, que leva a uma deterioração progressiva da função pulmonar. Estas complicações manifestam-se muito cedo (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016; Spielberg & Clancy, 2016).

A obstrução progressiva das vias aéreas pode ser medida através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Mais tarde, a doença pulmonar passa a ser caracterizada por bronquiectasia, uma dilatação irreversível dos brônquios. A

bronquiectasia pode ocorrer na ausência de sintomas claros mas pode ser monitorizada através de tomografia computadorizada e pode ser observada em cerca de um terço das crianças com Fibrose Quística aos 3 anos de idade (Spielberg & Clancy, 2016).

O mecanismo pelo qual a disfunção do CFTR origina as manifestações observadas ainda se encontra em estudo e é alvo de grande debate e investigação (Spielberg & Clancy, 2016).

Vários estudos sugerem que anomalias no volume e na hidratação do muco à superfície das vias aéreas são fundamentais para o desenvolvimento da doença pulmonar (Spielberg & Clancy, 2016). A superfície das vias aéreas encontra-se revestida por uma fina camada de líquido e muco. O movimento dos cílios permite, em condições normais, o deslocamento do muco, o transporte das bactérias a este associadas e à limpeza das vias. Por baixo da camada de muco, encontra-se a camada periciliar, que necessita de hidratação devida para o correto funcionamento ciliar (Collawn & Matalon, 2014). O ENaC regula o fluxo de sódio nas vias aéreas com secreção regulada de cloro pela via CFTR que vai aumentar o volume do fluído na superfície das vias aéreas, levando a um fluxo de água passivo em resposta ao fluxo iónico (Spielberg & Clancy, 2016).

Resumindo, a disfunção do CFTR leva à redução do transporte de cloro, aumentando a atividade do ENaC e a reabsorção de sódio e água para as células, diminuindo a hidratação da camada periciliar. Resulta assim em estase mucosa e obstrução (Spielberg & Clancy, 2016). As vias aéreas tornam-se, então, um meio favorável à colonização de certas bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, e *Pseudomonas aeruginosa* (Kasper et al., 2015).

Na maioria dos pacientes encontram-se evidências radiográficas de sinusite e esta é associada a organismos patogénicos semelhantes aos encontrados nas vias aéreas destes pacientes, sugerindo que os seios podem funcionar como reservatórios bacterianos (Kasper et al., 2015).

1.3.3. Aparelho Gastrointestinal

A denominação completa da doença é Fibrose Quística do Pâncreas referindo-se a uma destruição profunda do pâncreas exócrino, apresentando tecido cicatricial fibrótico e substituição gordurosa, proliferação de quistos, perda do tecido acinar e modificação da estrutura pancreática normal (Kasper et al., 2015).

Cerca de 85% dos pacientes com FQ apresentam insuficiência pancreática que resulta em problemas de malnutrição e de crescimento o que pode levar à morte do indivíduo se este não for tratado devidamente (Cutting, 2014; Nussbaum et al., 2016; Spielberg & Clancy, 2016). O defeito deve-se à secreção de enzimas pancreáticas, como a lipase, a tripsina e a quimotripsina ser reduzida ou praticamente nula (Spielberg & Clancy, 2016). Isto deve-se ao facto de, tal como nos pulmões, as secreções exócrinas viscosas e abundantes obstruírem os ductos pancreáticos prejudicando a secreção destas enzimas para o duodeno (Kasper et al., 2015). Os pacientes apresentam então problemas de malabsorção e maldigestão de nutrientes e vitaminas lipossolúveis, problemas de crescimento, elevados níveis de tripsinogénio imunoreactivo no soro e perda de massa das células dos Ilhéus de Langerhans (Kasper et al., 2015; Sabharwal, 2016).

O epitélio do ducto pancreático secreta um fluído isotónico rico em HCO_3^- que, para além de aumentar o pH do conteúdo duodenal, funciona como veículo para as secreções ricas em proteínas das células acinares. O sistema duodenal produz cerca de 2,5 litros por dia e a concentração de HCO_3^- chega a 140 mmol/L na máxima estimulação. A proteína CFTR, encontra-se na membrana apical das células do ducto pancreático e tem um importante papel na secreção de HCO_3^- . A perda severa da função da CFTR comprometem a secreção de HCO_3^- , na Fibrose Quística (Ishiguro et al., 2009).

A mutação genética que causa a Fibrose Quística vai determinar se um doente é suficiente ou insuficiente pancreático (Sabharwal, 2016). Entre 5 a 10% dos pacientes com FQ apresentam função exócrina pancreática residual suficiente para uma digestão normal. Estes pacientes apresentam menos problemas de crescimento e desenvolvimento e um melhor prognóstico que a maioria dos restantes (Nussbaum et

al., 2016). A função pancreática é um fator de risco para a ocorrência de pancreatites recorrentes nestes doentes (Sabharwal, 2016).

A digestão e a nutrição podem ser corrigidas com suplementos de enzimas pancreáticas (Nussbaum et al., 2016).

A função endócrina do pâncreas também pode ser afetada e desenvolve-se normalmente à medida que o paciente envelhece. Manifesta-se primeiro sob a forma de intolerância à glucose e pode evoluir para diabetes relacionada com FQ (Spielberg & Clancy, 2016). A diabetes mellitus relacionada com FQ ocorre em mais de 30% dos adultos com a doença (Kasper et al., 2015).

A nível intestinal, as manifestações da Fibrose Quística devem-se sobretudo ao espessamento do muco e problemas na motilidade e excreção (Sabharwal, 2016). O íleo meconial ocorre em cerca de 10% dos pacientes com FQ e constitui uma das primeiras manifestações da doença. Ocorre devido à obstrução intestinal por secreções desidratadas nos fetos e recém-nascidos e necessita de tratamento cirúrgico. Na adolescência ou na idade adulta (20-25%) pode ocorrer Síndrome de Obstrução Intestinal Distal (SOID) devido a obstrução total ou parcial do intestino (Spielberg & Clancy, 2016).

Para além do íleo meconial e do Síndrome de Obstrução Intestinal Distal, alguns pacientes também apresentam doença de refluxo gastroesofágico e crescimento bacteriano a nível do intestino delgado (Sabharwal, 2016).

Em cerca de 10 a 15% dos casos pode ser detectada doença biliar, sendo mais comum em pré-adolescentes (Sabharwal, 2016). Ocorre obstrução dos ductos biliares e fibrose do parênquima com cirrose multilobular em 4 a 15% dos pacientes resultando em insuficiência hepática significativa (Kasper et al., 2015).

É feito, anualmente, a medição de transaminase hepática e, se os seus níveis estiverem elevados, é realizado uma ecografia abdominal. Na ecografia pode-se observar ecotextura aumentada, esteatose e hipertensão portal progressiva. Numa fase mais avançada da doença, pode ser necessário um transplante de fígado. Os pacientes com FQ também apresentam risco aumentado para cálculos biliares (Sabharwal, 2016)

1.3.4. Aparelho Reprodutor

Uma vez que a esperança média de vida dos Pacientes com Fibrose Quística continua a aumentar, investigações sobre o impacto desta doença no aparelho reprodutor destes doentes torna-se cada vez mais importante (Casciaro, Cresta, Favilli, & Minicucci, 2015).

No caso do sexo masculino, a infertilidade deve-se, na maior parte dos casos, à atrofia ou malformação a nível dos canais deferentes, levando à azoospermia obstrutiva (Casciaro et al., 2015).

A disfunção da proteína CFTR pode causar uma obstrução no tracto genital masculino devido a secreções desidratadas, isto pode levar a alterações estruturais profundas a nível do aparelho reprodutor (Casciaro et al., 2015).

Na maior parte dos casos ocorre embriogénese incompleta a nível das estruturas de wolff, resultando na ausência destes canais. Este fenótipo é conhecido como ausência bilateral congénita dos canais deferentes (CBAVD) e encontra-se em cerca de 96% dos homens com FQ. No entanto, a espermatogénese não sofre alterações (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016; Spielberg & Clancy, 2016). Na maior parte dos casos, a parte proximal do epidídimo encontra-se presente, o que permite uma recolha de esperma e obtenção de espermatozóides (Casciaro et al., 2015).

Para além da ausência bilateral dos ductos deferentes, podem ser observados vários fenótipos como hipoplasia da vesícula seminal, microlitíase testicular e anomalias no epidídimo (Casciaro et al., 2015).

Atualmente, devido às novas técnicas de fertilização é possível a reprodução destes indivíduos (Casciaro et al., 2015).

Conhece-se uma relação entre o gene CFTR e a ausência bilateral congénita dos ductos deferentes. Mais de metade dos indivíduos com agenésia destas estruturas e sem outros sinais da doença, apresentam uma mutação num dos genes CFTR (Casciaro et al., 2015).

No sexo feminino não ocorrem anomalias estruturais significativas, mas em muitos casos ocorrem igualmente problemas de fertilidade devido, principalmente, à

viscosidade das secreções cervicais (Brennan & Schrijver, 2016; Spielberg & Clancy, 2016). O transporte do espermatozóide pelo tracto reprodutor feminino é, então, dificultado (Casciaro et al., 2015).

Devido ao aumento da longevidade, qualidade de vida e melhorias significativas na saúde destes doentes, parte dos pacientes do sexo feminino com FQ são capazes de conceber espontaneamente (Casciaro et al., 2015).

Um factor a considerar são os problemas para a saúde da mulher com FQ derivados da gravidez. Ocorre um aumento do consumo de O_2 e do débito cardíaco, hiperventilação e aumento das secreções. Estas alterações podem ser toleradas por uma mulher saudável, mas quando se fala num paciente com Fibrose Quística, podem levar a um aumento da dispneia, exacerbações infecciosas e atelectasias (Casciaro et al., 2015).

1.4. Genética

1.4.1. Mutações no polipéptido CFTR

A primeira mutação do gene da FQ identificada foi uma deleção de três pares de bases que resulta na eliminação de um aminoácido fenilalanina na posição 508 ($\Delta F508$) da cadeia peptídica (Nussbaum et al., 2016). Este é o defeito mais comum e está presente em cerca de 70% dos alelos de FQ da população caucasiana (Cabello, 2011; Egan, 2015; Kasper et al., 2015; Nussbaum et al., 2016). Nesta raça apenas mais 7 mutações são mais frequentes que 0.5% e as restantes são consideradas raras (Nussbaum et al., 2016).

Foram identificadas quase 2000 variações alélicas (Cabello, 2011; Egan, 2015; Kasper et al., 2015) incluindo mutações de todos os tipos. No entanto, a maioria (perto de 50%) são substituições de um único aminoácido (Cutting, 2014; Nussbaum et al., 2016). As restantes são mutações pontuais de outros tipos (Nussbaum et al., 2016) incluindo mutações que provocam alterações no processamento do DNA, que originam grandes rearranjos a nível do CFTR, que afetam as regiões promotoras e que provocam variantes neutras (Cutting, 2014). Apesar do elevado número de sequências do gene

que estão associadas à doença, o número atual de mutações causadoras da patologia é incerto porque poucas foram sujeitas a análise funcional (Nussbaum et al., 2016).

As mutações podem manifestar-se ao reduzir o número de proteínas que alcançam a membrana celular ou ao reduzir a capacidade funcional da CFTR como canal de cloro (Egan, 2015). As variantes genéticas do CFTR foram agrupadas em seis classes apesar das consequências clínicas de todas elas ainda não serem conhecidas (Egan, 2015).

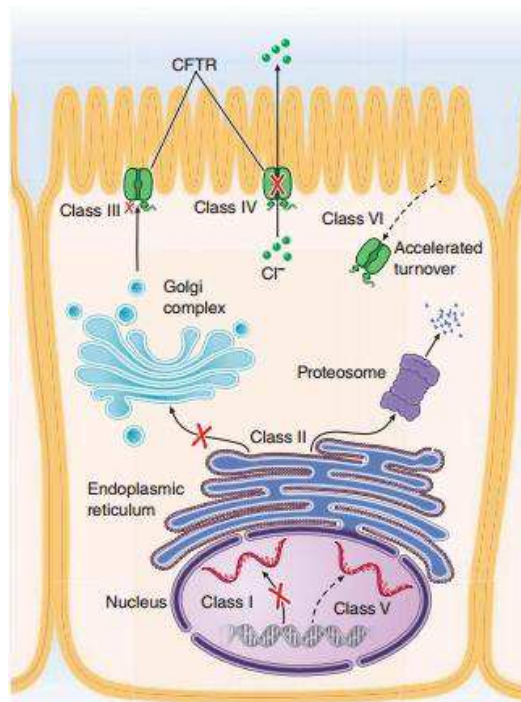


Figura 5- Classes de Mutação CFTR. Retirada e adaptada de: livro "*Harrison's Principles of Internal Medicine*" (Kasper et al., 2015)

Mutações de classe 1 são relacionadas com um defeito na biossíntese da proteína (Cabello, 2011), como aquelas associadas a um codão stop prematuro ou a mutações que geram RNA não estável (Nussbaum et al., 2016). Estas mutações encontram-se em cerca de 10% dos pacientes com FQ (Egan, 2015).

O CFTR é uma proteína que tem de ser processada no retículo endoplasmático e no complexo de golgi para ser glicosilada e secretada (Nussbaum et al., 2016). Mutações classe 2 resultam de um defeito na maturação das proteínas devido a um erro no seu processamento (Cabello, 2011; Egan, 2015; Nussbaum et al., 2016). A maioria destas proteínas são reconhecidas como anormais e degradadas por mecanismos de controlo celular (Cabello, 2011; Egan, 2015). A mutação $\Delta F508$ é uma mutação deste tipo

(Nussbaum et al., 2016). Esta proteína mutante não sofre uma maturação normal e fica retida no retículo endoplasmático não conseguindo alcançar a membrana celular (Kasper et al., 2015), acabando por ser degradada (Cabello, 2011). A proteína mutante $\Delta F508$ também apresenta defeitos de estabilidade e ativação (Nussbaum et al., 2016).

Mutações classe 3 geram alterações na regulação da proteína (Cabello, 2011), nas funções essenciais do domínio regulatório (Nussbaum et al., 2016). É gerada uma proteína que não responde à ativação pelo AMP cíclico (Cabello, 2011; Egan, 2015). Esta classe está presente em apenas 4% dos indivíduos com Fibrose Quística (Egan, 2015).

Mutações classe 4 são bastante raras (Egan, 2015). Ocorre no domínio transmembranar da proteína (Cabello, 2011) e, consistente com a sua localização, ocorrem defeitos na condução de cloro (Cabello, 2011; Egan, 2015; Nussbaum et al., 2016).

Na classe 5 ocorre a diminuição do número de transcrições de CFTR (Nussbaum et al., 2016), diminuindo assim a quantidade de proteína produzida (Egan, 2015). Normalmente, é detetada uma função das proteínas CFTR residuais (Egan, 2015).

As proteínas mutantes classe 6 são sintetizadas normalmente mas não são estáveis à superfície da célula (Egan, 2015; Nussbaum et al., 2016).

1.4.2. Correlações genótipo-fenótipo na Fibrose Quística

Todos os pacientes com Fibrose Quística apresentam mutações em ambos os alelos do gene CFTR (Nussbaum et al., 2016). Todavia, o genótipo e o fenótipo destes indivíduos é altamente complexo e não previsível (Egan, 2015). Esta doença apresenta uma grande variabilidade na frequência e gravidade das manifestações clínicas, complicações e na mortalidade (Cabello, 2011; Cutting, 2014).

A grande heterogeneidade clínica observada entre os pacientes com a doença, pressupõe-se que derive, não só da grande heterogeneidade alélica existente, mas também do efeito de outros loci modificadores ou de fatores ambientais (Cabello, 2011; Cutting, 2014; Egan, 2015; Nussbaum et al., 2016).

Duas generalizações surgiram da análise genética e clínica de pacientes com FQ. Primeiro, através do genótipo CFTR é possível prever a função pancreática exócrina (Cabello, 2011; Nussbaum et al., 2016). Por exemplo, pacientes com a mutação comum $\Delta F508$ ou com alelos previsivelmente nulos (codões stop prematuros), por norma, apresentam insuficiência pancreática. Por outro lado, alelos que permitem a síntese da proteína parcialmente funcional, como Arg118His, tendem a estar associados com função pancreática suficiente (Nussbaum et al., 2016).

Segundo, o genótipo CFTR é um fraco preditivo da severidade da doença pulmonar (Cabello, 2011; Nussbaum et al., 2016). Por exemplo, entre os pacientes homozigóticos para a mutação $\Delta F508$, a severidade da doença pulmonar é variável. A razão para a correlação genótipo-fenótipo pulmonar não é clara (Nussbaum et al., 2016).

1.4.3. O Gene da Fibrose Quística nas Populações

Apesar de terem sido reportados casos de Fibrose Quística em todas as raças e etnias, esta doença afeta predominantemente indivíduos com descendência Europeia (Cutting, 2014; Egan, 2015). A incidência da doença na população caucasiana na Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia varia de aproximadamente 1 em cada 2800 a 1 em cada 3500 nascimentos (Egan, 2015).

O único alelo encontrado que é comum a praticamente todas as populações caucasianas, até à data, é o $\Delta F508$ (Nussbaum et al., 2016). A sua taxa de frequência apresenta uma variabilidade significativa nas diferentes populações Europeias, desde 88% na Dinamarca até 30% na Turquia (Cabello, 2011; Nussbaum et al., 2016).

Em populações onde a frequência do alelo $\Delta F508$ é aproximadamente 70% de todos os alelos mutantes, cerca de 50% dos pacientes são homozigóticos para este alelo, 40% apresentam genótipo constituído por um alelo $\Delta F508$ e outro alelo mutante. Aproximadamente 70% dos portadores de FQ apresentam a mutação $\Delta F508$ (Nussbaum et al., 2016).

Para além da mutação $\Delta F508$, apenas mais 4 mutações estão presentes em mais de 1% dos pacientes com FQ (Egan, 2015). Apesar das restantes mutações serem raras,

estas variam significativamente entre várias populações e regiões geográficas (Egan, 2015; Nussbaum et al., 2016).

1.4.4. Risco hereditário

A Fibrose Quística é uma doença autossômica recessiva (Nussbaum et al., 2016; Saraiva-Pereira, Fitarell-Klehl, & Sanseverino, 2011) e como tal, expressa-se apenas em casos de homozigotia (Nussbaum et al., 2016). Para a doença se manifestar, é necessário a presença de dois alelos mutantes de CFTR (Nussbaum et al., 2016). Ambos os progenitores, saudáveis, de um indivíduo com FQ são, obrigatoriamente, heterozigóticos e têm de ser portadores de um gene mutante. No caso de um casal ter um filho com FQ, o risco de um segundo filho manifestar a doença é de 25% (Saraiva-Pereira et al., 2011).

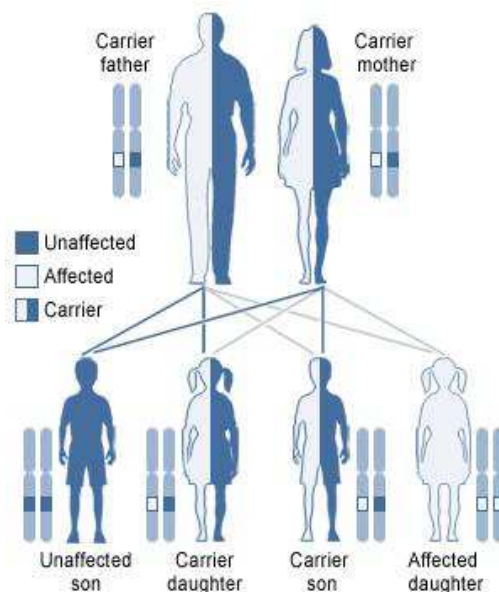


Figura 6 - Esquema de transmissão autossômica recessiva. Retirada e adaptada de:

http://www.daviddarling.info/encyclopedia/A/autosomal_recessive.html
[consultado em 23 de Setembro, 2016]

Com o aumento da sua esperança média da vida, têm sido registados casos de mulheres com Fibrose Quística que têm filhos. No caso dos homens, a grande maioria apresenta infertilidade devido à azoospermia obstrutiva. Contudo, estes poderão ter filhos através de técnicas de reprodução assistida. No caso destes indivíduos, o risco de terem filhos afetados depende do genótipo do parceiro. No caso de o parceiro ser heterozigótico, portador da mutação, a probabilidade dos descendentes apresentarem FQ é de 50% (Saraiva-Pereira et al., 2011).

A frequência de portadores de uma mutação depende da sua raça e etnia. A probabilidade de um indivíduo caucasiano ser portador de um alelo mutante é por volta de 1 em cada 25 a 1 em cada 30 indivíduos (Saraiva-Pereira et al., 2011).

Para casais descendentes do norte da Europa e sem história familiar de FQ, o risco de serem portadores é de 1 em 29, o que torna a probabilidade deste casal ter um filho afetado de 1 em 3200 (Nussbaum et al., 2016).

1.5. Epidemiologia

Esta doença autossômica recessiva foi identificada pela primeira vez em 1938 por Dorothy Andersen (Sanders & Fink, 2016; Spoonhower & Davis, 2016). Nessa altura, poucas crianças com esta patologia viviam mais de cinco anos. No entanto, nos últimos trinta anos tem sido observado um aumento exponencial da esperança média de vida destes doentes devido ao diagnóstico precoce e ao desenvolvimento de terapias cada vez mais eficazes. Consequentemente, a distribuição epidemiológica tem variado ao longo do tempo e a população com a doença passou a atingir a idade adulta. Atualmente, a esperança média de vida destes pacientes atinge os quarenta anos de idade, sendo que há inclusive muitos países que contam com casos que ultrapassam significativamente esta idade (Sanders & Fink, 2016). Em 2013, a esperança média de vida prevista era de 40.7 anos e a percentagem de doentes com FQ com mais de 18 anos aumentou de 29.2% em 1986 para 49.7% (Spoonhower & Davis, 2016).

A frequência mundial da Fibrose Quística varia de 1 em cada 377 nascimentos em Inglaterra a 1 em cada 90000 nascimentos no Hawai (Sharma, 2016). Esta doença é mais comum na população caucasiana quando comparada com outras raças. Nesta raça, a sua frequência conta com aproximadamente 1 em 3000 a 4000 nascimentos (Sharma, 2016). A Europa é o continente com mais casos da doença (Saraiva-Pereira et al., 2011).

Em 2010, Lemos, Gamboa, & Pinheiro realizaram uma análise da prevalência de Fibrose Quística na região centro de Portugal e obtiveram uma frequência de 1 em cada 14000 nascimentos, constatando-se ser um resultado muito aquém do esperado para o nosso terreno nacional que seria 1 em cada 6000 nascimentos.

As manifestações clínicas são semelhantes nas diferentes raças. Na raça negra pode ser, por vezes, observado um pior estado nutricional e de infeção pulmonar. No entanto, não é claro se esta diferença se deve à genética ou se é unicamente devido a fatores socioeconómicos (Sharma, 2016).

Relativamente ao sexo, as mulheres apresentam, em regra geral, pior estado da função pulmonar, uma taxa de mortalidade maior e uma esperança média de vida menor comparativamente aos homens (Sharma, 2016).

1.6. Diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico da Fibrose Quística era feito tendo em conta sinais e sintomas clínicos e testes de análise da concentração de Cl^- no suor (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016). Com a evolução do conhecimento da patologia, foram surgindo novos meios de diagnóstico baseados em testes moleculares (Brennan & Schrijver, 2016; Kasper et al., 2015). O diagnóstico deve ser então baseado em sintomas e sinais clínicos, na presença de história familiar de FQ ou num resultado positivo de um rastreio neonatal com evidência de disfunção no gene ou na proteína CFTR (Spoonhower & Davis, 2016).

Os sintomas clínicos podem manifestar-se num único ou em múltiplos sistemas. Para o diagnóstico da doença, o paciente tem de apresentar pelo menos um sintoma caraterístico da doença juntamente com uma evidência da disfunção da proteína CFTR (Brennan & Schrijver, 2016). Estes sintomas e evidências encontram-se apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de FQ. Retirada e adaptada de: artigo " *Cystic Fibrosis A Review of Associated Phenotypes , Use of Molecular Diagnostic Approaches , Genetic Characteristics , Progress , and Dilemmas* " (Brennan & Schrijver, 2016)

Sintomas Caraterísticos	Evidências de disfunção da proteína
Doença sinupulmonar crónica	Disfunção CFTR indicada por níveis elevados de cloro no suor (60mmol/L) em dois testes
Anomalias gastrointestinais e nutricionais caraterísticas	Diferença no potencial nasal consistente com FQ
Síndromes de perda de sal	Presença de 2 mutações patogénicas CFTR em alelos diferentes
Azoospermia obstrutiva	
Irmão com FQ	
Teste pós natal positivo para FQ	

A quantificação da concentração de cloro no suor é um indicador da presença ou ausência de uma anomalia na proteína CFTR (Spoonhower & Davis, 2016). Os pacientes com FQ apresentam, por norma, níveis de cloro no suor elevados ($>60\text{mmol/L}$) (Cutting, 2014) quando comparados com indivíduos saudáveis (Cutting, 2014; Kasper et al., 2015). Os testes ao suor são altamente específicos e durante muitos anos serviram como principal meio de diagnóstico para a Fibrose Quística (Kasper et al., 2015).

Apenas 1 ou 2% dos doentes com FQ apresentam concentrações normais de cloro no suor (29mmol/L) (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016). Alguns pacientes apresentam ainda níveis não possíveis de determinar (30 mmol/L até 59mmol/L) (Brennan & Schrijver, 2016). Em alguns casos mais raros, quando o genótipo CFTR e os testes electrolíticos do suor são inconclusivos, o diagnóstico pode ser efetuado através da deteção de uma diferença de potencial nasal transepitelial anormal (Kasper et al., 2015; Nussbaum et al., 2016).

Vários estudos no âmbito de testar a possibilidade de substituir o teste do suor por um teste a saliva foram realizados (Gonçalves et al., 2013; Livnat, Bentur, Kuzmisky, & Nagler, 2010; Modesto et al., 2015). A saliva seria um potencial meio de diagnóstico uma vez que apresenta vantagens em relação ao teste do suor. Esta apresenta um método de recolha mais simples e não invasivo, mais económico, requerendo apenas algum treino por parte do profissional que a realiza (Gonçalves et al., 2013; Modesto et al., 2015). Apesar das vantagens, e de terem sido detetadas algumas alterações a nível da composição da saliva em indivíduos com Fibrose Quística, este teste ainda não apresenta evidências suficientes, sendo necessários mais estudos até que seja considerada um meio de diagnóstico fiável (Gonçalves et al., 2013; Livnat et al., 2010; Modesto et al., 2015).

1.6.1. Teste de Diagnóstico Molecular

Os testes moleculares de diagnóstico permitem uma caracterização do genótipo de indivíduos com a doença ou com suspeitas clínicas da mesma (Brennan & Schrijver, 2016). Estes consistem na análise completa do gene e detecção das mutações causadoras da doença (Cabello, 2011)

É evidente que os testes moleculares são cada vez mais importantes no diagnóstico desta patologia em indivíduos de todas as idades (Egan, 2015). Existem várias técnicas para este diagnóstico e os protocolos são variáveis porém, a maioria inclui uma avaliação genética como parte do rastreio (Egan, 2015).

Estes testes são realizados para diagnóstico pré-natal num casal de portadores de mutação, quando existem sintomas consistentes com a doença, na presença de história familiar de FQ ou como parte do rastreio neonatal (Brennan & Schrijver, 2016).

São realizados através de uma amostra de sangue sendo que os testes incluem painéis de mutações estabelecidos, sequenciação do genótipo e métodos que permitem detetar deleções e duplicações (Brennan & Schrijver, 2016).

Em 2001, nos Estados Unidos, estes testes eram realizados com base num painel com 25 mutações para o gene CFTR. O critério para uma mutação entrar neste painel é a sua frequência ser superior a 1% nos pacientes com FQ nos EUA. Em 2004, foram retiradas duas mutações cuja frequência e evidência clínica não correspondiam aos critérios para integrar o painel, passando este a ser constituído por apenas 23 mutações (Brennan & Schrijver, 2016; Cutting, 2014; Nussbaum et al., 2016).

Os profissionais devem estar conscientes das limitações dos testes e ter atenção a certos fatores quando requisitam determinado exame como a etnia, a história familiar de FQ e mutações presentes na família (Brennan & Schrijver, 2016). Também é preciso ter atenção à interpretação dos resultados e estar consciente de certas variantes clínicas e do risco residual de falsos negativos (Brennan & Schrijver, 2016).

1.6.2. Rastreio da População

A realização de um rastreio molecular para identificação de portadores de mutação CFTR permite aos futuros pais saberem o risco de terem um filho com FQ (Brennan & Schrijver, 2016).

O risco de ter um filho afetado com a doença após um teste de rastreio de portadores negativo em ambos os progenitores é muito baixo e varia consoante a raça dos indivíduos (Brennan & Schrijver, 2016).

Um indivíduo com história familiar de FQ que obtenha um resultado normal neste teste de rastreio de portadores apresenta um risco residual superior quando comparado com um indivíduo sem história familiar a não ser que a mutação presente no parente afetado esteja incluída no painel de mutações (Brennan & Schrijver, 2016).

É geralmente aceite que uma triagem universal de portadores não deve ser considerada, até que possam ser detetadas pelo menos 90% das mutações (actualmente é cerca de 85%) (Nussbaum et al., 2016).

1.6.3. Rastreio e Diagnóstico Genético Pré-natal

É possível a realização de um diagnóstico genético pré-implantacional que evita que os casais tenham de tomar a decisão de continuar ou interromper uma gravidez afetada pela doença. Todavia, estes testes genéticos estão associados a custos pessoais mais elevados (Brennan & Schrijver, 2016)

No caso de uma gravidez já existente, é possível a realização de um diagnóstico pré-natal através da análise do DNA que é realizado entre as 10 e as 12 semanas com biópsia de tecido das vilosidades coriônicas (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016). Também é possível diagnósticos através de amniocentese entre as 16 e 18 semanas de gestação (Brennan & Schrijver, 2016).



Figura 7- Amniocentese. Retirada e adaptada de:
<http://www.gestacaobebe.com.br/amniocentese-preco-do-exame/> [consultado em 23 de setembro, 2016]

1.6.4. Rastreio e Diagnóstico Neonatal

O rastreio neonatal da Fibrose Quística já é discutido desde a década de 1970 (Brennan & Schrijver, 2016). O diagnóstico precoce da doença traz várias vantagens como: melhorias nos cuidados específicos para a doença melhorando o prognóstico, esclarecimentos de casos atípicos de FQ e aconselhamento sobre risco de recorrência na família e hipóteses de fertilidade dos doentes (Brennan & Schrijver, 2016; Nussbaum et al., 2016). Em 2010, este rastreio estava aprovado em todos os estados Norte Americanos (Brennan & Schrijver, 2016).

As amostras para este rastreio são recolhidas através de uma punção no calcanhar por volta das 48h de vida do recém-nascido (Brennan & Schrijver, 2016). Os testes incluem dosagem da imunotripsina reactiva (IRT) (Brennan & Schrijver, 2016; Egan, 2015) e da proteína associada a pancreatite (PAP), análise de mutações de DNA e teste de cloro no suor (Brennan & Schrijver, 2016).

Em Portugal, segundo a Direção Geral de Saúde (2015), o rastreio neonatal da Fibrose Quística encontra-se em curso desde outubro de 2013.

Ao longo do tempo, com a aplicação universal do rastreio neonatal de FQ, os casos de pacientes com a doença não identificada irão diminuir (Spoonhower & Davis, 2016).



Figura 8 - Punção no calcanhar para rastreio neonatal de várias condições incluindo a Fibrose Quística. Retirada e adaptada de: <http://wtax.com/news/101101-lawmakers-urged-to-add-ald-to-newborn-screenings/> [consultado em 23 de setembro, 2016]

1.7. Tratamento e Terapêutica

Atualmente não existe cura para a Fibrose Quística (Nussbaum et al., 2016). Contudo, as terapias desenvolvidas têm vindo a ser melhoradas e têm permitido aumentar a esperança média de vida dos pacientes com a doença (Azevedo, Feijo, & Bezerra, 2006).

O objetivo da terapêutica é a eliminação dos sintomas, ou seja, permitir a motilidade mucociliar, o controlo da infeção pulmonar e a substituição das enzimas pancreáticas que permite uma nutrição adequada e a prevenção da obstrução intestinal (Nussbaum et al., 2016).

A terapêutica em regime ambulatorio inclui substituição de enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos, medicação anti-inflamatória, broncodilatadores e administração crónica ou periódica de antibióticos orais ou por aerossol (Kasper et al., 2015).

A deteção precoce da doença é importante pois permite prevenir a malnutrição observada em pacientes com insuficiência pancreática não diagnosticada. A terapia de substituição de enzimas pancreáticas e os suplementos vitamínicos lipossolúveis tratam eficazmente a malabsorção na maioria dos indivíduos (Nussbaum et al., 2016). A reposição enzimática pode conter lipase, amilase e protease em proporções variadas, consoante a necessidade individual, sendo ajustada consoante o peso, a sintomatologia gastrointestinal e as características das fezes (Kreindler, 2010). Devido à sua necessidade calórica aumentada e anorexia estes pacientes requerem muitas vezes suplementos calóricos (Nussbaum et al., 2016).

Em indivíduos mais velhos, a malabsorção juntamente com a inflamação crónica e as anomalias endócrinas pode levar a uma má mineralização óssea, o que requer tratamento com vitamina D e cálcio (Kasper et al., 2015).

Abrandar a progressiva destruição das vias respiratórias é importante, e para tal pode ser administrada uma terapêutica anti-inflamatória. Pode ser utilizado ibuprofeno (AINE) ou prednisolona que melhoram a função pulmonar nos doentes com a doença (Kreindler, 2010).

A doença pulmonar é caracterizada por infecções crônicas sendo a *Pseudomonas Aeruginosa* o principal agente patogénico (Gaspar, Couet, Olivier, Pais, & Sousa, 2013). Para combater as infecções, são administrados antibióticos com mecanismos de ações diferentes: quinolonas que inibem a síntese de DNA (Bolon, 2011), betalactâmicos que interferem na síntese da parede celular das bactérias e aminoglicosídeos que inibem a síntese proteica. A combinação de vários antibióticos é usada frequentemente para evitar a resistência antibiótica (Gaspar et al., 2013).

Microrganismos como o *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenza* também são característicos da patologia pulmonar. No caso do *Haemophilus influenza* a sua erradicação é quase possível com antibióticos como cefalosporinas ou amoxicilina em conjunto com ácido clavulânico. Para tratamento da infecção por *S. aureus* pode-se recorrer a metacilina (Zemanick et al., 2010).

No tratamento da doença pulmonar, para além de terapia antibiótica, são também administrados por rotina aerossóis com DNase recombinante, que degradam os filamentos de DNA que contribuem para a viscosidade do muco, e uma solução salina hipertónica administrada por via de nebulização, que aumenta a profundidade do PCL, ativa a clearance mucociliar e ajuda a mobilizar as secreções espessas das vias aéreas. Também é aconselhada fisioterapia regular para ajudar no movimento mucociliar das vias aéreas (Kasper et al., 2015).

Em alguns casos, como são exemplos pacientes com asma brônquica, poderão ser utilizados broncodilatadores como agonistas adrenérgicos β_2 inalados para melhorar a função pulmonar (Flume et al., 2007).

A administração de corticoterapia inalada ou por via oral pode prevenir o declínio da função pulmonar (Boeck, Vermeulen, Wanyama, & Thomas, 2011), porém, ainda não existem evidências suficientes para a sua recomendação ou desaprovação em adultos (Flume et al., 2007).

Com a exacerbação do estado pulmonar é frequentemente necessário tratamento hospitalar com fisioterapia recorrente e administração de antibióticos por via parentérica. Esta intervenção intensa pode restabelecer parte da função pulmonar, mas a perda contínua e cumulativa desta, faz sempre parte da história natural da doença (Kasper et al., 2015).

Em regime de internamento, a terapêutica antibiótica inclui terapia com um aminoglicosídeo e um beta-lactâmico que pode ir até catorze dias. As melhorias máximas são normalmente conseguidas entre o 8º e o 10º dia (Kasper et al., 2015).

Outras sequelas respiratórias como hemoptises ou pneumotorax requerem igualmente hospitalização (Kasper et al., 2015).

Nos dias de hoje e apesar das novas terapêuticas atrasarem a progressão da doença pulmonar, o transplante pulmonar acaba por ser ainda necessário (Nussbaum et al., 2016). Este tratamento apresenta uma taxa de sobrevivência pós-operatória em 5 anos de 50-60%. A altura ideal para a realização da cirurgia é muito difícil de determinar devido ao facto de o prognóstico dos indivíduos com doença pulmonar severa ser difícil de prever e a mortalidade associada ao transplante ser significativa (taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano é de 80%). Outro factor é o tempo em listas de espera de dadores saudáveis e compatíveis ser muito demorado (Kasper et al., 2015).

Muitos pacientes também necessitam de acompanhamento psicológico para lidarem com os efeitos de terem uma patologia crónica fatal (Nussbaum et al., 2016).

1.7.1. Novos agentes terapêuticos: Modeladores da proteína CFTR

Novos agentes terapêuticos promissores para abordagem terapêutica da Fibrose Quística têm vindo a ser estudados e descobertos (Kasper et al., 2015). Surgiram novas terapias direccionadas diretamente para o defeito da proteína mutada (Cutting, 2014; Egan, 2015). Estas pequenas moléculas, chamadas moduladores CFTR, aumentam a função do canal CFTR e retardam a progressão da doença (Zhang, Fujii, & Naren, 2012). Cada agente será dirigido a uma classe de mutação específica e portanto, torna-se extremamente importante conhecer o genótipo de cada indivíduo, para que este possa beneficiar destas novas terapias (Egan, 2015).

Foram identificadas moléculas capazes de suprimir alelos CFTR nonsense, aumentar a atividade potenciadora e promover a correção da $\Delta F508$ (Cabello, 2011; Egan, 2015; Kasper et al., 2015)

1.7.1.1. Agentes Potenciadores

Surgiram agentes potenciadores que ativam e aumentam a atividade do canal de cloro mutado que se encontra à superfície da célula (Egan, 2015). Estes aumentam o tempo de abertura deste canal, reduzindo a absorção de sódio e aumentando a secreção de cloro e de água (Kreindler, 2010). Estes poderão ser usados em mutações classe III e possivelmente em classe IV (Egan, 2015).

Por exemplo, o Ivacaftor é um composto que potencia a abertura dos canais CFTR e estimula o transporte iónico (Cutting, 2014; Kasper et al., 2015). Este composto soluciona o defeito na abertura da proteína presente na mutação G551D e os indivíduos com esta mutação apresentam melhorias evidentes na sua função pulmonar, ganho de peso e noutros parâmetros clínicos após apenas algumas semanas desde o início da terapia. Notavelmente, os valores de cloro no suor são significativamente melhorados com este tratamento em pacientes com a mutação G551D. O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente compreendido (Egan, 2015; Kasper et al., 2015).



Figura 9 - Ivacaftor, composto que potencia a abertura dos canais CFTR e estimula o transporte iónico. Retirada e adaptada de: <http://cysticfibrosisnewstoday.com/kalydeco-ivacaftor/http> [consultado em 23 de setembro, 2016]

Em 2012, o Ivacaftor foi aprovado pela FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) como terapia para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos com a mutação G551D. Posteriormente, foi aprovado o seu uso em crianças a partir dos 2 anos de idade e em indivíduos com qualquer mutação CFTR classe III para além da mutação G551D. (Egan, 2015).

O Ivacaftor é considerado o pioneiro de uma nova Era de terapêuticas para a FQ direcionada ao tratamento da causa mais fundamental da doença (Kasper et al., 2015).

1.7.1.2. Agentes Corretores

O avanço das novas terapêuticas específicas para defeitos na configuração da proteína CFTR mutada tem sido potenciado pelos estudos clínicos da correção da mutação $\Delta F508$ juntamente com o Ivacaftor (Kasper et al., 2015).

Outra classe são os agentes corretores que corrigem a configuração da proteína, promovem o movimento desta para fora do retículo endoplasmático, impedem a sua degradação e promovem a sua correta localização à superfície celular. Estes poderão aumentar a quantidade de CFTR na membrana celular no caso de mutações classe II (Egan, 2015).

O primeiro agente corretor a ser testado foi o Lumacaftor. Estudos clínicos que utilizaram monoterapia com Lumacaftor em pacientes com mutação $\Delta F508$ apresentaram uma pequena redução na concentração de cloro no suor, mas não foram observadas melhorias em relação à função pulmonar. A eficácia da monoterapia com Lumacaftor é limitada, em parte, devido à grande complexidade funcional da mutação $\Delta F508$ (Egan, 2015).

A combinação de um agente corretor (lumacaftor), que permitiria a chegada da proteína à superfície celular, com um agente potenciador (Ivacaftor), que iria potenciar a abertura do canal de cloro, foi alvo de estudo (Egan, 2015). Foram alcançadas melhorias significativas na função pulmonar de indivíduos homozigóticos com a mutação $\Delta F508$ com esta terapia combinada (Egan, 2015; Kasper et al., 2015).



Figura 10 - lumacaftor/ivacaftor, composto combinado para tratamento de pacientes homozigóticos para a mutação $F508del$.

Retirada e adaptada de:

<http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/orkambi-lumacaftor-ivacaftor-cystic-fibrosis/orkambi-lumacaftor-ivacaftor-cystic-fibrosis1.html> [consultado em 23 de setembro, 2016]

A FDA aprovou o uso de terapia combinada Lumacaftor e Ivacaftor em 2015, em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e homozigóticos para a mutação $\Delta F508$ (Egan, 2015).

1.7.1.3. Agentes Indutores da Leitura de Codão STOP Prematuro

Surgiram agentes que são capazes de induzir a leitura de uma mutação non-sense como um codão de terminação prematuro, permitindo a produção de uma proteína funcional e com o seu tamanho total (Colemeadow et al., 2016). Os primeiros componentes com esta função a serem identificados foram os aminoglicosídeos como a gentamicina. Estes ligam-se ao RNA ribossômico e quebram o reconhecimento codão-anticodão do RNA de transferência, provocando alterações na leitura do mRNA e permitindo a inserção aleatória de aminoácidos alternativos no local do codão mutado (Colemeadow et al., 2016; Sermet-Gaudelus et al., 2010).

Estudos de Sermet-Gaudelus et al. (2010) demonstraram que o uso tópico de gentamicina no epitélio nasal favorecia a função normal de CFTR em pacientes com mutações classe I. Todavia, para se conseguir este efeito são necessárias doses muito elevadas, o que apresenta um grande risco de toxicidade renal e ótica.

Surgiu um novo composto, o Ataluren (PTC 124), que administrado por via oral, promove a leitura do mRNA com um codão de terminação prematuro nos ribossomas (Ratjen, 2009). Este composto não apresenta função antibiótica nem toxicidade significativa e constitui uma possível opção terapêutica para mutações classe I. Ainda estão em curso ensaios clínicos com este agente (Sermet-Gaudelus et al., 2010).

1.7.2. Perspectivas Terapêuticas

A descoberta de novos agentes com impactos clínicos evidentes tem gerado grande otimismo no que refere aos cuidados dos pacientes com FQ (Kasper et al., 2015). É evidente que as futuras descobertas terapêuticas serão adaptadas a anomalias genóticas específicas (Kasper et al., 2015). Esforços para aplicar estes compostos de

forma a beneficiar os indivíduos com uma única cópia de $\Delta F508$ constitui uma prioridade essencial (Kasper et al., 2015). Estão, também, em estudo compostos moduladores com ação dupla, ou seja, um único composto com ação corretora e potenciadora (Colemeadow et al., 2016).

No entanto, a grande aposta futura será o tratamento genético que consiste em substituir os genes ausentes ou defeituosos ou na administração transitória destes genes nas células. Para a transferência dos genes para as células epiteliais são usados diferentes sistemas de vetores virais e não virais (Colemeadow et al., 2016).

Pensou-se que o Adenovirus, com uma propensão para as células do epitélio respiratório, seria o candidato ideal para esta terapia (Collawn & Matalon, 2014; Kreindler, 2010).

Numa primeira fase, a administração destes vetores contendo a informação do gene CFTR apresentou resultados satisfatórios em que se observou a expressão da proteína CFTR nas células respiratórias. Contudo, estes resultados foram limitados devido à sua curta duração, à resposta imunológica e a fatores do hospedeiro (Colemeadow et al., 2016)

A utilização de vetores não virais, como complexos de DNA plasmídeo com lípidos, péptidos e outras moléculas, visa ultrapassar estas dificuldades (Kreindler, 2010). Estes novos agentes apresentam resultados promissores mas menor eficácia que os vetores virais no que diz respeito à correção persistente. Para além disso, a transferência destes vetores para as vias respiratórias está associada a respostas inflamatórias inatas devido à sua inalação (Kreindler, 2010)

Atualmente, o tratamento genético ainda não apresenta resultados satisfatórios na correção das mutações CFTR, no entanto é algo bastante promissor e necessita de mais estudos e investigações para desenvolvimento de sistemas de vetores mais eficazes e com ação num conjunto mais amplo de tecidos (Colemeadow et al., 2016; Kreindler, 2010).

1.8. Prognóstico

A Fibrose Quística é uma doença caracterizada por uma deterioração cumulativa e progressiva e, consequentemente, os doentes com esta patologia apresentam uma vida limitada (Sharma, 2016). No entanto, os avanços na investigação e a criação de novas terapias têm permitido proporcionar aos doentes melhorias na sua qualidade de vida (Kasper et al., 2015). Tem sido possível prolongar cada vez mais a sua esperança média de vida (Kasper et al., 2015). Nas últimas duas décadas, esta aumentou cerca de 10 anos (Sanders & Fink, 2016). Pensa-se que um indivíduo com Fibrose Quística nascido nos dias de hoje e com acesso aos cuidados existentes sobreviva mais de 40 anos (Sharma, 2016).

A apresentação clínica da doença pode ser muito variável assim como a severidade dos sintomas e a taxa de progressão da doença (Sharma, 2016). Por norma, a severidade da deterioração pulmonar é o sintoma que dita o percurso e o prognóstico da doença. A morte é, geralmente, devida a uma falha respiratória ou cor pulmonale (Sharma, 2016). Outros fatores que contribuem para um pior prognóstico são a etnia, estado nutricional e infeções pulmonares com microrganismos específicos (Sanders & Fink, 2016).

Pacientes do sexo feminino apresentam uma taxa de mortalidade maior que os do sexo masculino assim como os doentes com um estado socioeconómico mais baixo comparativamente aos de uma classe mais alta (Sanders & Fink, 2016; Sharma, 2016).

Existem medidas estabelecidas para os cuidados ambulatoriais a serem prestados a estes pacientes e incluem critérios para admissão hospitalar, regimes antibióticos, exames periódicos, orientação nutricional entre outros parâmetros. Os rastreios neonatais que permitem uma intervenção precoce, assim como a individualização da abordagem a cada paciente apresentam um grande impacto positivo no prognóstico da patologia (Kasper et al., 2015).

2. CORRELAÇÃO COM A SAÚDE ORAL

A Saúde Oral é definida pela FDI (2016) como "multifacetada e inclui, mas não se limita à capacidade de falar, sorrir, cheirar, saborear, tocar, mastigar, engolir e de transmitir um sem número de emoções através de expressões faciais com confiança e sem dor nem desconforto bem como as doenças do complexo craniofacial".

A saúde oral é uma importante componente da saúde geral dos indivíduos e reflete o seu bem estar físico e mental incluindo atributos fisiológicos sociais e psicológicos essenciais para a qualidade de vida (FDI, 2016)

Para promover um bom estado de saúde é importante que os indivíduos com Fibrose Quística sejam acompanhados por uma equipa médica multidisciplinar (Peker et al., 2014) que possa proporcionar melhorias no prognóstico da doença (Harrington et al., 2016). Esta equipa deve incluir um médico dentista (Peker et al., 2014) e desde cedo os indivíduos devem ser consciencializados para a importância de uma boa saúde oral (Harrington et al., 2016) e de consultas de medicina dentária frequentes (Peker et al., 2014). O acompanhamento por um médico dentista pediátrico desde cedo é vantajoso para manter a saúde oral destes doentes sob controlo e pode contribuir significativamente para a sua qualidade de vida (Peker et al., 2014).

2.1. Manifestações a nível da cavidade oral

2.1.1. Manifestações da doença

2.1.1.1. Hipomineralização do esmalte

A mineralização do esmalte é um processo complicado que envolve trocas iónicas através das células (Lacruz, Smith, Kurtz, Hubbard, & Paine, 2013).

A formação do esmalte pelos ameloblastos compreende duas fases principais: a fase secretora e a fase de maturação (Bronckers et al., 2010; Lacruz et al., 2013).

Na fase secretora, é secretada uma matriz orgânica que inicia a formação de pequenos cristais de esmalte (Bronckers et al., 2010; Lacruz et al., 2013). Os

ameloblastos secretores são células compridas e relativamente estreitas. Nesta fase, o objetivo baseia-se em formar o volume total do tecido de esmalte, composto por cristais mineralizados organizados em prismas e outros cristais a preencher o espaço entre estes (Lacruz et al., 2013).

Na fase de maturação, ocorre calcificação e mineralização. Os ameloblastos sofrem transformações morfológicas e tornam-se células mais curtas e "quadradas". Estas células são responsáveis pela mineralização do esmalte, criando um biomaterial composto por cerca de 95% de matéria mineral (Lacruz et al., 2013).

Na primeira metade da fase de maturação, a matriz é degradada e removida enquanto ocorre um moderado crescimento de cristais. Na segunda metade, ocorre uma elevada aquisição mineral e uma produção substancial de prótons (Bronckers et al., 2010).

A fase de maturação passa então pela remoção da matriz orgânica e de água e em trocas iônicas organizadas que permitem a expansão dos cristais de esmalte (Lacruz et al., 2013).

Durante a fase de maturação podem existir dois tipos de células diferentes: os ameloblastos de terminação rugosa, com invaginações da região apical da membrana bem desenvolvidas, e os ameloblastos de terminação lisa, com a membrana apical lisa. Estes dois tipos celulares transformam-se ciclicamente um no outro. A este processo dá-se o nome de modulação. A modulação está associada à alteração de bandas largas de esmalte, formadas em meio ligeiramente ácido pelos ameloblastos de terminação rugosa, e bandas finas de esmalte, formadas em meio neutro pelos ameloblastos de terminação lisa. A ligeira acidificação está, então, associada ao crescimento do mineral (Bronckers et al., 2015). O crescimento dos cristais está, deste modo, dependente do pH e requerem transporte celular dinâmico para manter o pH a um nível fisiológico (Chang et al., 2011).

O mecanismo molecular responsável por tamponar os prótons produzidos e regular o pH durante a amelogenese não é totalmente conhecido. Na fase secretora, estão presentes em abundância amelogeninas que vão neutralizar a maior parte dos prótons. Todavia, estas proteínas são removidas na fase de maturação e são secretados bicarbonatos para o espaço do esmalte de modo a tamponar o meio (Bronckers et al., 2010). Esta hipótese, foi suportada pela identificação de proteínas reguladoras de pH,

principalmente CFTR e AE2, nas membranas plasmáticas dos ameloblastos durante a fase de maturação, o que evidencia a necessidade do transporte de bicarbonato e cloro (Bronckers et al., 2015; Chang et al., 2011).

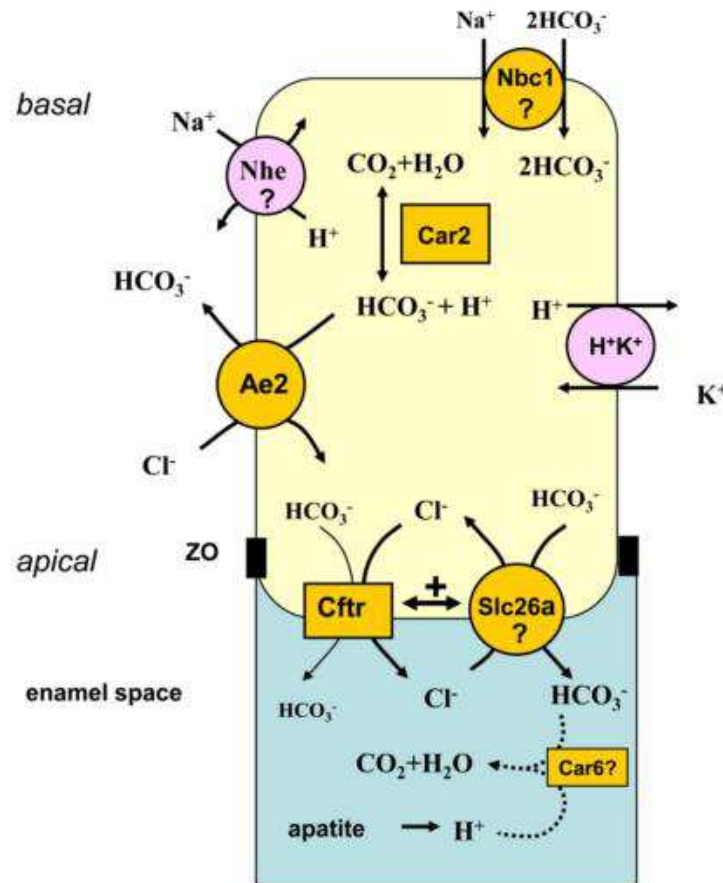


Figura 11 - Modelo explicativo do papel do CFTR na regulação do pH por ameloblastos de terminação rugosa. Retirada e adaptada de: artigo " *The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in maturation stage ameloblasts, odontoblasts and bone cells*" (Bronckers et al., 2010)

A hidroxiapatite é formada no espaço do esmalte por cálcio, fosfato e água. Este processo liberta 8 H^+ por unidade de hidroxiapatite formada. Os ameloblastos secretam bicarbonato para o espaço de esmalte que vai tamponar os H^+ (Bronckers et al., 2010).

Como é possível observar na figura 11, o bicarbonato é formado no citosol dos ameloblastos por atividade da anidrase carbonica tipo 2 (Car2). A célula importa, também, bicarbonato através da membrana basal por cotransporte de Na^+ e $2HCO_3^-$ pelo cotransportador isotipo1 (Nbc1). O bicarbonato intracelular é trocado por cloro na membrana basolateral através do *anion exchanger-2* (Ae2). O cloro é então transportado

para o espaço do esmalte através do canal CFTR localizado na membrana apical. Através de um transportador iónico (Slc26a) o cloro extracelular é trocado por bicarbonato. O CFTR interage fortemente com o Slc26a e estimula a sua actividade. O CFTR também pode ser permeável a bicarbonato. No espaço do esmalte, o bicarbonato reage com os H^+ para formar ácido carbónico que através da anidrase carbónica 6 (Car6) forma água e CO_2 . Parte da água é reabsorvida pelos ameloblastos e a outra parte é utilizada para formar novos cristais de apatite. O CO_2 pode atravessar a membrana apical e formar bicarbonato, intracelularmente, através da Car2. Os protões formados pela Car2 são bombeados para o exterior da célula por uma bomba de H^+/K^+ ATPase ou através de um permutador de sódio e hidrogénio (NEH) (Bronckers et al., 2010).

O gérmen dentário é muito sensível e após lesado não consegue recuperar. Este, pode ser afetado por várias perturbações sistémicas (Ferrazzano, Sangianantoni, T. Cantile, Orlando, & Ingenito, 2012).

A Commission on Oral Health Research and Epidemiology da Federation Dentaire Internationale (FDI, 1982) sugeriu o Índice DDE (Defeitos de desenvolvimento do esmalte) baseado na aparência clínica que classifica a opacidade e a hipoplasia do esmalte. A opacidade é um defeito qualitativo em que o esmalte é classificado como branco ou desclorado, com espessura normal e superfície lisa. Por sua vez, a hipoplasia é um defeito quantitativo classificado por fendas, linhas, estrias ou ausência parcial ou completa de esmalte (Ferrazzano et al., 2012).

As opacidades severas no esmalte podem dever-se a agressões severas durante a fase de maturação ou a agressões menos severas mas mais prolongadas durante a fase secretória. Opacidades difusas são resultado de agressão crónica e menos severa que causa atrasos na maturação dos ameloblastos (Ferrazzano et al., 2012).

Apesar de na maioria das vezes as causas dos defeitos de esmalte serem desconhecidas, conhece-se alguns fatores que podem estar relacionados. Destaca-se a ingestão de certos químicos como fluoretos e tetraciclinas, défice de vitamina D, privação de luz solar, baixo peso à nascença, malnutrição severa, diabetes gestacional, hiperbilirrubinémia, hipocalcemia neonatal, asfixia neonatal, distúrbios na tiróide e paratiróide, certas infecções virais e algumas desordens hereditárias (Ferrazzano et al., 2012).



Figura 12 - Lesões de hipomineralização no esmalte. Retirada e adaptada de:
<http://www.styleitaliano.org/infiltration-ultraconservative-management-of-hypomineralization>
[consultado em 23 de setembro, 2016]

Estudos observaram que indivíduos com Fibrose Quística apresentam maior prevalência de defeitos de esmalte, em particular nos dentes decíduos, quando comparados com indivíduos saudáveis (Bronckers et al., 2015; Chang et al., 2011; Ferrazzano et al., 2012).

Peker (2014) observou que os defeitos apresentam-se clinicamente como opacidades de cores diferentes no esmalte nos dentes afetados que por vezes podem colapsar após a erupção devido a um esmalte mole e poroso. Isto resulta em cavidades atípicas ou destruição coronária total, que requer um tratamento restaurador extenso.

Durante muito tempo, foi discutido se os defeitos de esmalte presentes em doentes com FQ eram consequência direta de ameloblastos disfuncionais ou se constituíam efeitos secundários resultantes de problemas respiratórios e nutricionais ou mesmo da medicação a que estes indivíduos são sujeitos (Bronckers et al., 2010).

Autores defendiam que a grande incidência de defeitos de esmalte se devia maioritariamente às terapias farmacológicas e à doença metabólica presente nestes doentes (Azevedo et al., 2006; Ferrazzano et al., 2012; Peker et al., 2014).

No entanto, mutação no gene CFTR, pode resultar em disfunção da proteína e consequentemente afetar o esmalte dentário (Chang et al., 2011; Ferrazzano et al., 2012).

Como já foi referido, o CFTR é expresso na membrana apical dos ameloblastos e está envolvido na regulação do pH durante a amelogénese (Bronckers et al., 2010; Ferrazzano et al., 2012; Peker et al., 2014).

A mutação no gene causa, então, alterações no pH, falha no influxo de cálcio durante a amelogenese, hipomineralização, alterações no crescimento normal dos cristais e nas funções das proteínas necessárias para a formação do esmalte. No esmalte maturo de pacientes com Fibrose Quística, os níveis de ferro e de potássio encontram-se significativamente aumentados e o cálcio diminuído (Ferrazzano et al., 2012).

Bronckers et al. (2015) observaram que a mutação no CFTR reduzia severamente a densidade mineral do esmalte na fase de maturação em comparação com CFTR normal. Observaram também que sem CFTR funcional os níveis de Cl^- no esmalte na fase de maturação eram mais baixos, o que vai de encontro à hipótese que o CFTR funciona como canal de cloro também na fase de maturação do esmalte.

A mineralização alterada em indivíduos com Fibrose Quística resulta de um pH extracelular anormal durante a fase de maturação. Vão faltar bandas de esmalte de pH neutro, pois o meio torna-se mais ácido, e a matriz é retida. CFTR é então essencial para a modulação dos ameloblastos, para regular o pH e para o processo de mineralização do esmalte. (Azevedo et al., 2006; Bronckers et al., 2010).

Mineralização anormal de esmalte, concentrações iônicas e evidência molecular da expressão de CFTR nas células odontogênicas sugerem que o CFTR tem um importante papel na formação do esmalte que a sua disfunção pode resultar em esmalte hipomineralizado (Ferrazzano et al., 2012).

2.1.1.2. Saliva e Glândulas Salivares

O processo de formação e secreção da saliva apresenta várias semelhanças com o do suor anteriormente descrito. A secreção da saliva envolve 2 fases: primeiro é secretado um fluido rico em NaCl com uma concentração iônica semelhante ao plasma e ao fluido intersticial. Posteriormente, ao passar pelos ductos salivares este fluido vai ser modificado, a maioria do NaCl é reabsorvido e é secretado KHCO_3 (Catalán et al., 2011). A saliva fica então com baixa concentração de cloro e sódio e elevado potássio e bicarbonato (Gonçalves et al., 2013).

Vários estudos detetaram que o fluxo salivar (Gonçalves et al., 2013) e o pH da saliva (Catalán et al., 2011; Gonçalves et al., 2013; Peker et al., 2015) nos indivíduos com Fibrose Quística se encontravam diminuídos.

Sabe-se que o CFTR é altamente expresso nas glândulas salivares (Catalán et al., 2011; Peker et al., 2014) e pensa-se que este desempenhe um importante papel na reabsorção ao nível dos ductos salivares (Gonçalves et al., 2013).

Em termos de manifestações orais, as alterações salivares detetadas em indivíduos com FQ vão ter influência sobre a cárie dentária (Levine, 2011) e na xerostomia (Harrington et al., 2016):

2.1.1.2.1. Cárie Dentária

Os níveis elevados de cálcio e fosfato na saliva levam a mais deposição de placa bacteriana mineralizada nas superfícies dentárias (Patrick et al., 2016). Para além disso, a saliva desempenha um importante papel na resistência à cárie dentária (Levine, 2011). O sistema de bicarbonato salivar é o principal mecanismo da capacidade tampão da saliva que afeta a cárie dentária (Catalán et al., 2011; Peker et al., 2014). Contudo, os efeitos da FQ nas glândulas salivares, na saliva e a influência na carie não estão bem estudadas (Peker et al., 2014).

O mecanismo de formação da cárie dentária e aspetos relacionados com o papel da saliva na proteção contra esta encontram-se apresentados na seção "manifestações derivadas da medicação".

2.1.1.2.2. Xerostomia

As glândulas com secreção mucosa como a submandibular, a sublingual e as glândulas salivares minor expressam a proteína CFTR. Isto pode levar à obstrução dos ductos, colapso e disfunção das glândulas, reduzindo o fluxo salivar e resultando em

xerostomia. Por sua vez, as glândulas com secreção serosa como a parótida parecem não ser afetadas (Harrington et al., 2016).

A xerostomia pode ser agravada por respiração oral devido a inflamações respiratórias recorrentes (Harrington et al., 2016).

2.1.1.3. Maloclusão

A respiração fisiológica apresenta um importante papel no desenvolvimento craniofacial. Todavia, quando existem fatores que alteram este mecanismo, podem ocorrer alterações esqueléticas e funcionais, a nível deste. A respiração pode ser classificada em três tipos: nasal, oro-nasal e oral (Zicari et al., 2009).

Os pacientes com Fibrose Quística podem apresentar obstrução da cavidade nasal e do seio maxilar devido a recorrentes infeções (Koch & Poulsen, 2009). Isto resulta numa respiração oral crónica (Nirmala & Dasaraju, 2016), que é um hábito parafuncional em que o ar passa exclusivamente ou parcialmente através da cavidade oral (Zicari et al., 2009). Este tipo de respiração pode levar a alterações craniofaciais, como ao desenvolvimento de mordida aberta e de palato alto e estreito (Koch & Poulsen, 2009).

2.1.2. Manifestações derivadas da medicação

2.1.2.1. Cárie Dentária

A carie dentária é a doença infecciosa mais prevalente no mundo (Catalán et al., 2011).

Dá-se o nome de cárie dentária à destruição do esmalte e da dentina provocada por ácido resultante da actividade de certas bactérias que colonizam, normalmente, zonas de difícil higienização: zonas interdentárias, de sulcos e fissuras (Levine, 2011). Estes organismos cariogénicos formam biofilmes que aderem à superfície dentária (Catalán et al., 2011).

O desenvolvimento da cárie, para além da colonização da superfície dentária por bactérias produtoras de ácido, requer uma dieta cariogénica e rica em sacarose que é o substrato para a produção de ácido pelas bactérias (Catalán et al., 2011; Levine, 2011).

O consumo de sacarose entre as refeições, principalmente de doces pegajosos, aumenta a incidência de cárie (Levine, 2011). Após o consumo de carboidratos, é produzido ácido pelas bactérias da flora oral dando origem a cárie dentária (Peker et al., 2014)

A hidroxiapatite torna-se solúvel quando o pH do meio é inferior a 6.2. A descida de pH no biofilme está associado à produção de ácido lácteo pela fermentação bacteriana de carboidratos. Os tecidos dentários são então dissolvidos por ácidos (Levine, 2011).

Os *Streptococcus mutans* são os principais responsáveis, aderem à superfície dentária nas zonas de estagnação onde se desenvolvem as cavidades. A região torna-se cada vez mais ácida e a cavidade desenvolve-se o que permite a colonização por outras bactérias ainda mais tolerantes ao meio ácido, os *Lactobacillus*, principalmente os *L. casei*. A colonização por estas bactérias está associada à expansão da cavidade do esmalte para a dentina. Depois da cavidade estar estabelecida, o pH local desce abaixo de 4, o que afeta o crescimento dos *S. Mutans* e da maioria das bactérias, excepto dos *L. casei* (Levine, 2011).

A variação da experiência de cárie varia de indivíduo para indivíduo e depende da microbiota oral, da dieta e consumo de carboidratos, do fluxo salivar, da exposição a fluoretos e da imunidade adquirida (Levine, 2011).

O maior factor de resistência à cárie é o fluxo salivar (Levine, 2011). Existem vários factores derivados do hospedeiro e da sua dieta que influenciam as propriedades da sua saliva e a patogenecidade da doença (Catalán et al., 2011). Características da saliva, como o seu pH e a capacidade tampão, constituem um mecanismo de proteção para a saúde oral (Peker et al., 2015, 2014).

A saliva contém bicarbonato que lhe confere capacidade tampão e flui pelas superfícies dentárias. Um baixo fluxo salivar ou restrição do fluxo devido a problemas nas glândulas salivares ou a uma respiração oral excessiva vai fazer com que o pH demore mais tempo a aumentar o que está associado à cárie dentária (Levine, 2011).

A penicilina inibe o crescimento de bactérias gram positivas como os *Streptococcus mutans*. Assim, os doentes medicados com este antibiótico apresentam risco diminuído de carie (Levine, 2011).

Em doentes com Fibrose quística, a prevenção da cárie dentária é crítica devido à suscetibilidade destes indivíduos para infeções, o que influencia a sua qualidade de vida e a sua sobrevivência (Chi, 2013; Ferrazzano et al., 2012; Peker et al., 2014).

Os pacientes com esta doença necessitam de uma alimentação bastante calórica, com várias pequenas refeições ao longo do dia e bebidas ricas em açúcar de modo a conseguirem a energia que precisam. Esta dieta é altamente cariogénica, o que, juntamente com o uso frequente de antibióticos, vai originar alterações nas condições da cavidade oral o que pode comprometer a saúde oral do paciente (Ferrazzano et al., 2012; Peker et al., 2014).

Pensou-se que crianças e adolescentes com FQ tivessem maior risco de cárie dentária devido a 4 factores: Aumento do nível de *S. mutans* oral, refluxo gastroesofágico, dieta altamente calórica para manter o peso e defeitos de esmalte (Chi, 2013). Apesar destes riscos, Chi (2013) observou, através de uma revisão sistemática que em 15 estudos, 10 concluíam que crianças e adolescentes com FQ apresentavam menos cáries que os grupos de controlo (Peker et al., 2014). Uma das explicações para estas observações pode estar relacionada com uma higiene oral mais cuidada por parte dos pacientes de modo a evitar infeções que se podem propagar para os pulmões. Outra explicação mais aceite, está relacionada com as terapêuticas antibióticas a que estes pacientes estão constantemente expostos. Propõe-se que os antibióticos tenham efeitos no biofilme, reduzindo os níveis intraorais de *S. mutans* e diminuindo o risco de cárie (Chi, 2013; Peker et al., 2014).

A crença de que a terapêutica antibiótica baixa os níveis orais de *streptococcus mutans* e o risco de cárie em crianças pode não ser verdade quando se trata de adolescentes com FQ. Isto porque os antibióticos usados na terapêutica vão variando ao longo do tempo. Por volta dos 11 anos a *pseudomonas aeruginosa* torna-se o patógeno predominante no trato respiratório e a terapêutica é alterada, incluindo tobramicina para inalação que é um aminoglicosídeo cujo alvo são estas bactérias. A inalação faz com que este antibiótico anti-gram-negativo entre na cavidade oral, o que vai exercer pressão

ecológica a favor da flora gram-positiva como os *S. mutans*, aumentando risco de cárie. (Chi, 2013; Peker et al., 2014).

Para além das mudanças na terapêutica, outros factores que ocorrem nesta fase da vida podem contribuir para o aumento da incidência de cárie. Na adolescência é observada uma mudança de comportamento relativamente à saúde oral com a diminuição da frequência da escovagem e dieta pobre (Chi, 2013)

2.1.2.2. Alterações na coloração dentária

Nos pacientes com FQ encontra-se frequentemente alterações na coloração dentária (Harrington et al., 2016; Koch & Poulsen, 2009). A coloração dentária é normalmente severa e, no início apresenta uma cor amarelada mas pode tornar-se cinzento acastanhada (Nirmala & Dasaraju, 2016). Estas alterações são mais frequentes a nível dos terços médio e cervical da coroa clínica dos dentes (Koch & Poulsen, 2009). Estes efeitos devem-se principalmente à administração de tetraciclinas, para combate das infeções pulmonares recorrentes, durante o desenvolvimento dentário (Harrington et al., 2016; Koch & Poulsen, 2009). Hoje em dia, para evitar este efeito, são consideradas outras opções terapêuticas (Harrington et al., 2016).



Figura 13 - Coloração provocada por tratamento com tetraciclinas. Retirada e adaptada de: livro "*Pediatric Dentistry: A Clinical Approach*" (Koch & Poulsen, 2009)

Também pode ocorrer descoloração da língua e certos antibióticos orais administrados podem estar associados ao desenvolvimento de língua pilosa (Harrington et al., 2016; Khasawneh, Moti, & Zorek, 2013).

2.1.2.3. Xerostomia

A xerostomia, ou sensação de boca seca (Fávaro, Ferreira, & Martins, 2006), nestes indivíduos, para além de poder ser causada por uma disfunção das glândulas salivares e agravada por respiração oral e sinusite, também pode ser uma consequência da medicação tomada por estes pacientes (Harrington et al., 2016), como por exemplo, broncodilatadores (Fávaro et al., 2006).

2.1.2.4. Candidíase Oral

A candidíase oral é uma infecção fúngica causada por *Candida Albicans*, que se desenvolve quando se criam condições favoráveis a nível da cavidade oral (van Boven, Berg, & Vegter, 2013).



Esta infecção pode apresentar três formas clínicas principais: pseudomembranosa, eritematosa, e hiperplásica (Shafer, Hine, & Levy, 2012). A manifestação mais comum origina desconforto local e alterações no sabor (van Boven et al., 2013). É caracterizada por leves placas esbranquiçadas, removíveis à raspagem e localizadas principalmente na mucosa vestibular e na língua. Também pode ser encontrado a nível da gengiva, palato e pavimento da boca (Shafer et al., 2012).

Figura 14 - Candidíase Pseudomembranosa. Retirada e adaptada de: <https://hivoralpath.wordpress.com/mixed-erythematous-and-pseudomembranous-candidiasis/> [consultado em 25 de setembro, 2016]

O uso de certos medicamentos imunossupressores e de antibióticos que destroem a flora bacteriana normal estão associados a esta patologia (Shafer et al., 2012). Os corticoesteroides administrados por via inalatória, utilizados na terapêutica em alguns pacientes com Fibrose Quística, desencadeiam um meio oral favorável à infecção com *Candida Albicans* e desenvolvimento desta patologia (Nirmala & Dasaraju, 2016; Spielberg & Clancy, 2016; Teeters et al., 2013; Yang, Fong, Sim, Black, & Lasserson, 2007).

2.2. Cuidados com Higiene Oral

2.2.1. Cuidados por parte do doente

Segundo a Direção Geral de Saúde (2005) para uma boa higiene oral é necessário escovar os dentes pelo menos duas vezes por dia com pasta fluoretada e escova com cerdas médias ou macias. Deve também ser utilizado o fio dentário para remover placa bacteriana dos espaços interproximais. Para além disto, os pacientes com FQ devem optar por uma escova de cerdas macias e devem efetuar bochechos com colutório fluoretado (Teeters et al., 2013).

O doente com FQ deve fazer bochechos com água após o uso de nebulizadores com corticosteroides de modo a minimizar o risco de candidíase (Teeters et al., 2013).

2.2.2. Consultas de Controlo

São importantes consultas de controlo regulares com o médico dentista (Ferrazzano et al., 2012), idealmente de 3 em 3 meses (Teeters et al., 2013). Nestas consultas, o clínico deve actualizar e analisar a história clínica do paciente de modo a avaliar e perceber o seu estado geral de saúde, contra-indicações de determinados tratamentos e a necessidade de consultar o médico que acompanha o doente para a realização de tratamentos dentários necessários. A medicação deve ser atualizada nas consultas de controlo pois esta sofre frequentes alterações. Para além disso, deve ser medida a tensão arterial e, no caso de o paciente sofrer de diabetes, a glicémia para identificar um possível risco de hipotensão ou hipoglicémia (Teeters et al., 2013).

Na consulta de controlo o médico dentista deve realizar o exame objetivo intra e extra-oral e detetar possíveis cáries, doença periodontal e candidíase oral (Teeters et al., 2013). Devem estar cientes de todas as possíveis manifestações orais e sistémicas da FQ.

Nesta consulta deve ser feita aplicação de selantes de fissura, caso necessário, e de flúor tópico (Teeters et al., 2013).

Deve ser feito um reforço para a motivação da higiene oral do paciente e para os cuidados que este deve aperfeiçoar ou adquirir (Teeters et al., 2013).

2.3. Abordagem do Médico Dentista

O médico dentista, como membro de uma equipa multi-profissional, deve estar envolvido no cuidado dos pacientes com FQ. Deve elaborar um plano de tratamento apropriado com base na história clínica do paciente e a necessidade de tratamento (Ferrazzano et al., 2012).

O tratamento vai depender da severidade dos problemas dentários e pode incluir restaurações anteriores, de modo a resolver o problema estético, aplicação de dessensibilizantes para combater a sensibilidade, aplicação de selantes de fissura e aplicação tópica de fluoretos para prevenção de carie dentária (Ferrazzano et al., 2012).

Os tratamentos restauradores e estéticos são a necessidade mais comum destes pacientes devido à hipomineralização do esmalte e a descolorações dentárias (Ferrazzano et al., 2012; Nirmala & Dasaraju, 2016). Estes defeitos de esmalte são responsáveis por problemas estéticos e consequentemente desconforto psicológico, para além de causarem sensibilidade dentária, anomalias dento faciais e aumentarem a predisposição a cárie (Ferrazzano et al., 2012).

Em relação ao ambiente do consultório, a temperatura não deve ser excessiva devido a problemas relacionados com o suor e hipotensão (Nirmala & Dasaraju, 2016; Teeters et al., 2013). Devido à grande tendência destes pacientes para infeções, é importante incluir protocolos que visem diminuir o risco de transmissão e aquisição de organismos patogénicos nos centros de prestação de cuidados, incluindo clínicas dentárias (Harrington et al., 2016).

Deve-se evitar uma posição da cadeira demasiado horizontal para permitir a desobstrução das vias aéreas de secreções. No entanto, os tratamentos dentários de rotina, normalmente não apresentam problemas e não há contra-indicações para a anestesia local (Nirmala & Dasaraju, 2016).

As extrações dentárias podem ser feitas sob anestesia local (Nirmala & Dasaraju, 2016). Todavia, em pacientes com doença pancreática severa o médico dentista deve sempre informar-se sobre o tempo de coagulação do sangue antes de cirurgias na possibilidade de carência de vitamina K e consequentemente risco de sangramento (Harrington et al., 2016; Nirmala & Dasaraju, 2016).

A administração de analgésicos é essencial para prevenir dor pós operatória. Vários factores, como a malabsorção, o estado hipermetabólico e a disfunção renal ou hepática significativa, podem influenciar a farmacocinética de certos analgésicos. Alguns pacientes podem necessitar de doses mais altas para alívio da dor (Harrington et al., 2016).

Na ausência de doença hepática significativa pode ser administrado paracetamol. Anti-inflamatórios não esteróides também podem ser administrados quando necessário mas apenas quando se sabe que não apresenta doença renal nem bronco-reatividade a estes agentes (Harrington et al., 2016).

Os opióides não se encontram indicados uma vez que podem baixar a função respiratória e apresentam efeitos no transito intestinal o que coloca estes pacientes em risco de obstrução intestinal (Harrington et al., 2016).

Tratamentos que necessitem de ser executado sob sedativos orais, inalados ou intravenosos são adequados a pacientes sem história prévia de falha respiratória ou hipercarbia. No entanto, o tratamento deve ser sempre previamente discutido com a equipa médica que acompanha o doente (Harrington et al., 2016). Os sedativos que interferem com a função pulmonar devem ser evitados (Nirmala & Dasaraju, 2016).

O uso prolongado de sedativos pode influenciar a eliminação das secreções respiratórias e em alguns casos pode ser necessário otimização do estado respiratório pré ou pós operatório, o que pode incluir administração de broncodilatadores e antibioterapia profilática ou admissão hospitalar (Harrington et al., 2016).

Em pacientes com estado mais severo, as consultas devem ter curta duração e os procedimentos idealmente realizados sem qualquer tipo de sedação. Quando são necessários procedimentos mais prolongados, estes devem ser idealmente realizados em meio hospitalar (Harrington et al., 2016).

III. CONCLUSÃO

A Fibrose Quística é uma doença genética e mortal comum na população caucasiana. Inicialmente, esta era considerada uma doença pediátrica uma vez que provocava a morte precoce dos indivíduos afetados. Novas estratégias terapêuticas têm sido estudadas e adoptadas ao longo do tempo e, hoje em dia, a esperança média de vida dos doentes com esta patologia ronda os 40 anos de idade. Com o envelhecimento da população afetada, novos métodos de abordagem têm de ser aplicadas para combater as complicações associadas.

Atualmente, as estratégias mais usadas para combater a FQ estão direcionadas para os seus sintomas, retardando o seu aparecimento e/ou a sua progressão. Adicionalmente, novos agentes foram desenvolvidos que visam corrigir diretamente o defeito na proteína. Todavia, a grande aposta no futuro do tratamento desta doença é o tratamento genético destinado a corrigir diretamente o gene alterado. Este ainda se encontra em estudo porém, estimam-se resultados muito promissores podendo até diminuir a mortalidade associada a esta doença.

As manifestações clínicas são variadas e afetam vários órgãos, principalmente os de secreção exócrina. É caracterizada por secreções viscosas que obstruem os ductos e vias destes órgãos, criando um ambiente propício a infeções e podendo conduzir ao seu colapso.

O médico dentista deve fazer parte de uma equipa multidisciplinar que acompanhe o doente e apresenta um importante papel no tratamento e prevenção de infeções a nível da cavidade oral. Estas, se não forem tratadas, podem atingir as vias respiratórias e gerar severas complicações e consequente agravamento do estado de saúde destes doentes.

Os pacientes com Fibrose Quística apresentam algumas manifestações características a nível da cavidade oral, como é o caso da hipomineralização de esmalte que resulta da disfunção do canal de cloro CFTR aquando da amelogenese. Para além dos defeitos de esmalte, os doentes com FQ apresentam alterações nas propriedades da sua saliva podendo levar a xerostomia e afetar a predisposição para cárie dentária. Ainda ao nível da cavidade oral, estes pacientes podem desenvolver manifestações derivadas da medicação a que são sujeitos.

Torna-se essencial que o médico dentista que acompanha estes indivíduos conheça a patologia e os seus sinais e sintomas. É essencial que este adapte o horário, o ambiente em consultório e o decorrer da consulta ao paciente, principalmente devido às dificuldades respiratórias que este pode apresentar. Para além disso, é necessário estar ciente da medicação prescrita pois, sendo um doente polimedicado, é imprescindível conhecer as possíveis interações medicamentosas e evitar tratamentos que possam reduzir ou debilitar a sua função respiratória.

Podemos então concluir que o papel do médico dentista é imprescindível na abordagem aos pacientes com FQ. A manutenção da saúde oral nestes doentes previne complicações severas que possam afetar o seu trato respiratório e provocar problemas graves afetando a sua qualidade e esperança de vida.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Andersen, D. H. (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *American Journal of Diseases of Children*, 56(2), 344–399.
- Azevedo, T. D. P. L., Feijo, G. C. S., & Bezerra, A. C. B. (2006). Presence of developmental defects of enamel in cystic fibrosis patients. *Journal of Dentistry for Children*, 73(3), 159–163.
- Boeck, K. De, Vermeulen, F., Wanyama, S., & Thomas, M. (2011). Inhaled corticosteroids and lower lung function decline in young children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 37(5), 1091–1095. <http://doi.org/10.1183/09031936.00077210>
- Bolon, M. K. (2011). The newer fluoroquinolones. *Medical Clinics of North America*, 95(4), 793–817. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.03.006>
- Brennan, M., & Schrijver, I. (2016). Cystic Fibrosis A Review of Associated Phenotypes , Use of Molecular Diagnostic Approaches , Genetic Characteristics , Progress , and Dilemmas. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 18(1), 3–14. <http://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.010>
- Bronckers, A., Kalogeraki1, L., Jorna, H. J. N., Wilke, M., Bervoets, T. J., Lyaruu1, D. M., ... Jonge, H. de. (2010). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in maturation stage ameloblasts, odontoblasts and bone cells. *Bone*, 46(4), 1188–1196. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.002>

- Bronckers, A., Lyaruu, D. M., Guo, J., Bijvelds, M. J. C., Bervoets, T. J. M., Zandieh-Doulabi, B., ... Denbesten, P. K. (2015). Composition of mineralizing incisor enamel in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *European Journal of Oral Sciences*, 123(1), 9–16. <http://doi.org/10.1111/eos.12163>
- Cabello, G. M. K. (2011). Avanços da Genética na Fibrose Cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 10(4), 36–45.
- Casciaro, R., Cresta, F., Favilli, F., & Minicucci, L. (2015). Cystic Fibrosis and Fertility. In D. Wat (Ed.), *Cystic Fibrosis in the Light of New Research* (pp. 111–130). InTech.
- Catalán, M. A., Scott-Anne, K., Klein, M. I., Koo, H., Bowen, W. H., & Melvin, J. E. (2011). Elevated incidence of dental caries in a mouse model of cystic fibrosis. *PLoS ONE*, 6(1), 1–5. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0016549>
- Chang, E. H., Lacruz, R. S., Bromage, T. G., Bringas, P., Welsh, M. J., Zabner, J., & Paine, M. L. (2011). Enamel pathology resulting from loss of function in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in a porcine animal model. *Cells Tissues Organs*, 194(2-4), 249–254. <http://doi.org/10.1159/000324248>
- Chi, D. L. (2013). Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis: A qualitative systematic review and recommendations for future research. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23(5), 376–386. <http://doi.org/10.1111/ipd.12042>
- Colemeadow, J., Joyce, H., & Turcanu, V. (2016). Precise treatment of cystic fibrosis – current treatments and perspectives for using CRISPR. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 1(2), 168–180. <http://doi.org/10.1080/23808993.2016.1146077>

- Collawn, J. F., & Matalon, S. (2014). CFTR and lung homeostasis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(12), L917–L923. <http://doi.org/10.1152/ajplung.00326.2014>
- Cutting, G. R. (2014). Cystic fibrosis genetics : from molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics*, 16(1), 45–56. <http://doi.org/10.1038/nrg3849>
- Davis, P. B. (2006). Cystic Fibrosis Since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(5), 475–482. <http://doi.org/10.1164/rccm.200505-840OE>
- DGS. (2005). Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral. *Direção-geral de Saúde. Lisboa*
- DGS. (2015). Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto. *Direção-Geral de Saúde. Lisboa*
- Egan, M. E. (2015). Genetics of Cystic Fibrosis Clinical Implications. *Clinics in Chest Medicine*, 37(1), 9–16. <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.002>
- Fávaro, R. A. A., Ferreira, T. N. R., & Martins, W. D. (2006). XEROSTOMIA : etiologia , diagnóstico e tratamento . Revisão Current concepts on aetiology , diagnosis and treatment of. *Archives of Oral Research*, 2(4), 303–317.
- FDA. (2012). FDA approves Kalydeco to treat rare form of cystic fibrosis *Food and Drug Administration*. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289633.htm> [Consultado em 28 de Agosto 2016]

FDA. (2015). FDA approves new treatment for cystic fibrosis, *Food and Drug Administration*. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453565.htm> [Consultado em 28 de Agosto 2016]

FDI (1982). An epidemiological index of developmental defects of dental enamel (DDE index). *Commission on Oral Health, R. and Epidemiology*. London.

FDI. (2016). FDI unveils new universally applicable definition of ‘oral health’, *Federation Dentaire Internationale*. Disponível em <http://www.fdiworldental.org/media/press-releases/latest-press-releases/06092016-fdi-unveils-new-universally-applicable-definition-of-%E2%80%98oral-health%E2%80%99.aspx> [Consultado em 10 de Setembro 2016]

Ferrazzano, G. F., Sangianantoni, G., T. Cantile, I. A., Orlando, S., & Ingenito, A. (2012). Dental Enamel Defects in Italian Children with Cystic Fibrosis: an observational study. *Community Dental Health*, 29(1), 106–109. <http://doi.org/10.1922/CDH>

Flume, P. A., O’Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel, P. J., Willey-courand, D. B., ... Marshall, B. (2007). Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(10), 957–969. <http://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>

Gaspar, M. C., Couet, W., Olivier, J.-C., Pais, A. A. C. C., & Sousa, J. J. S. (2013). *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis lung disease and new perspectives of treatment : a review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(10), 1231–1252. <http://doi.org/10.1007/s10096-013-1876-y>

- Gonçalves, A. C., Augusto, F., Marson, D. L., Maria, R., Mendonça, D. H., Ribeiro, J. D., ... Levy, C. E. (2013). Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagnostic Pathology*, 8(1), 1–7. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-8-46>
- Gonska, T., Ip, W., Turner, D., Han, W. S., Rose, J., Durie, P., & Quinton, P. (2009). Sweat gland bioelectrics differ in cystic fibrosis: a new concept for potential diagnosis and assessment of CFTR function in cystic fibrosis. *Thorax*, 64(11), 932–938. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.115295>
- Harrington, N., Barry, P. J., & Barry, S. M. (2016). Dental treatment for people with cystic fibrosis. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 17(3), 195–203. <http://doi.org/10.1007/s40368-016-0229-9>
- Ishiguro, H., Steward, M. C., Naruse, S., Ko, S. B. H., Goto, H., Case, R. M., ... Yamamoto, A. (2009). CFTR Functions as a Bicarbonate Channel in Pancreatic Duct Cells. *The Journal of General Physiology*, 133(3), 315–326. <http://doi.org/10.1085/jgp.200810122>
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.). New York, NY: McGraw-Hill.
- Khasawneh, F. A., Moti, D. F., & Zorek, J. A. (2013). Linezolid-induced black hairy tongue: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 7(1), 7–10.
- Koch, G., & Poulsen, S. (2009). Children with Chronic Health Conditions: Implications for Oral Health. In G. Koch & S. Poulsen (Eds.), *Pediatric Dentistry: A Clinical Approach* (2, ilustra, p. 323). Wiley-Blackwell.
- Kreindler, J. L. (2010). Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacology & Therapeutics*, 125(2), 219–229. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.006>

- Lacruz, R. S., Smith, C. E., Kurtz, I., Hubbard, M. J., & Paine, M. L. (2013). New Paradigms on the Transport Functions of Maturation-stage Ameloblasts. *Journal of Dental Research*, 92(2), 122–129. <http://doi.org/10.1177/0022034512470954>
- Lemos, S., Gamboa, F., & Pinheiro, J. A. (2010). Fibrose quística na Região Centro de Portugal. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 41(1), 11–15.
- Levine, M. (2011). *Topics in Dental Biochemistry* (1st ed.). Berlin: Springer Science.
- Livnat, G., Bentur, L., Kuzmisky, E., & Nagler, R. M. (2010). Salivary profile and oxidative stress in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(1), 16–21. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00813.x>
- Modesto, K. B. da S., Simões, J. B. de G., Souza, A. F. de, Damaceno, N., Duarte, D. A., Leitea, M. F., & Almeida, E. R. de. (2015). Salivary flow rate and biochemical composition analysis in stimulated whole saliva of children with cystic fibrosis. *Archives of Oral Biology*, 60(11), 1650–1654. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.08.007>
- Nirmala, S., & Dasaraju, R. (2016). Dental Concerns of Children with Cystic Fibrosis – An Overview. *Journal of Dentistry and Orofacial Surgery*, 1(3), 1–4.
- Nussbaum, R. L., Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard, & Thompson, A. H. M. W. (2016). *GENETICS IN MEDICINE* (8th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Patrick, J. R. D., Fonseca, M. A. da, Kaste, L. M., Fadavi, S., Shah, N., & Sroussi, H. (2016). Oral Health-related quality of life in pediatric patients with cystic fibrosis. *Special Care in Dentistry*, 1–7. <http://doi.org/10.1111/scd.12162>

- Peker, S., Kargul, B., Tanboga, I., Tunali-Akbay, T., Yarat, A., Karakoc, F., ... Dagli, E. (2015). Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 18(1), 56–60. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=25511345>
- Peker, S., Mete, S., Gokdemir, Y., Karadag, B., & Kargul, B. (2014). Related factors of dental caries and molar incisor hypomineralisation in a group of children with cystic fibrosis. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15(4), 275–280. <http://doi.org/10.1007/s40368-014-0112-5>
- Quinton, P. M. (2007). Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. *Physiology*, 22(3), 212–225. <http://doi.org/10.1152/physiol.00041.2006>
- Ratjen, F. A. (2009). Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respiratory Care*, 54(5), 595–605.
- Sabharwal, S. (2016). Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 12(1), 43–47.
- Sanders, D. B., & Fink, A. K. (2016). Background and Epidemiology. *Pediatric Clinics of North America*, 63(4), 567–584. <http://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.001>
- Saraiva-Pereira, M. L., Fitarell-Klehl, M., & Sanseverino, M. T. V. (2011). A GENÉTICA NA FIBROSE CÍSTICA RESUMO. *Clinical & Biomedical Research*, 32(2).

- Sermet-Gaudelus, I., Boeck, K. De, Casimir, G. J., Vermeulen, F., Leal, T., Mogenet, A., ... Others. (2010). Ataluren (PTC124) Induces Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression and Activity in Children with Nonsense Mutation Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(10), 1262–1272. <http://doi.org/10.1164/rccm.201001-0137OC>
- Shafer, W. G., Hine, M. K., & Levy, B. M. (2012). *Shafer's Textbook of Oral Pathology*. (R. Rajendran & B. Sivapathasundharam, Eds.) (7th ed.). New Delhi: Elsevier.
- Sharma, G. D. (2016). Cystic Fibrosis, 1–9. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview>
- Spielberg, D. R., & Clancy, J. P. (2016). Cystic Fibrosis and Its Management Through Established and Emerging Therapies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, (0), 1–21. <http://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050024>
- Spoonhower, K. A., & Davis, P. B. (2016). Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine*, 37(1), 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>
- Teeters, A., Gurenlian, J. R., & Pickett, F. A. (2013). Treating Patients with Cystic Fibrosis. *The Journal of Professional Excellence Dimensions of Dental Hygiene*, 6–11.
- van Boven, J. F., Berg, L. T. W. de J. den, & Vegter, S. (2013). Inhaled Corticosteroids and the Occurrence of Oral Candidiasis: A Prescription Sequence Symmetry Analysis. *Drug Safety*, 36(4), 231–236. <http://doi.org/10.1007/s40264-013-0029-7>
- Yang, I. A., Fong, K., Sim, E. H., Black, P. N., & Lasserson, T. J. (2007). Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*, (2).

- Zemanick, E. T., Harris, J. K., Conway, S., Konstan, M. W., Marshall, B., Quittner, A. L., ... Accurso, F. J. (2010). Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*, 9(1), 1–16. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.003>. MEASURING
- Zhang, W., Fujii, N., & Naren, A. P. (2012). Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Medicinal Chemistry*, 4(3), 329–345.
- Zicari, A. M., Albani, F., Ntrekou, P., Rugiano, A., Duse, M., Mattei, A., & Marzo, G. (2009). Oral breathing and dental malocclusions. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 10(2), 59–64.